

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Sud-Ouest"

— —
Année 1977 - N° 812
— —

**LES PANCRÉATITES
CHRONIQUES FAMILIALES**

(A PROPOS DE 5 CAS)

Travail de la clinique médicale C

Professeur A. VACHON

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1
et soutenue publiquement le 11 Mars 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine
par

SELMAN Mounir

né le 10 Octobre 1949 à Chéhabie (Liban)

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD (LYON 1)

U.E.R. Médecine "Sud-Ouest"

Année 1977 - N° 812

LES PANCRÉATITES CHRONIQUES FAMILIALES

(A PROPOS DE 5 CAS)

Travail de la clinique médicale C

Professeur A. VACHON

THÈSE

présentée à

L'Université Claude Bernard - Lyon 1

et soutenue publiquement le 11 Mars 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

SELMAN Mounir

né le 10 Octobre 1949 à Chéhabie (Liban)

LES PAUVRES
CHRONIQUES PAUVRES



UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - Lyon 1

Président de l'Université : Professeur D. GERMAIN

Premier Vice-Président : Professeur E. ELBAZ

Deuxième Vice-Président : Monsieur P. PONCET (Maître-assistant)

Troisième Vice-Président : Monsieur M.H. BONNET (étudiant)

- o -

Secrétaire Général de l'Université : Monsieur J. RAMBAUD

- o -

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE :

Médecine Grange Blanche : Directeur : Docteur SALLE (M.C.A.)

Alexis-Carrel : Directeur : Professeur MORNEX

Sud-Ouest : Directeur : Professeur NORMAND

Lyon-Nord : Directeur : Docteur NEIDHARDT (M.C.A.)

Biologie Humaine : Directeur : Professeur REVILLARD J.P.

Technique de Réadaptation : Directeur : Docteur MORGON (M.C.A.)

Sciences Pharmaceutiques : Directeur : Professeur BIZOLLON C.

Sciences Odontologiques : Directeur : Professeur VINCENT R.

Institut Régional d'Education Physique et Sportive :

Président du Conseil de l'U.E.R. : Professeur R. GUILLET

Directeur : M. MILLON A.

Mathématiques : Directeur : Professeur E. COMBET.

Physique : Directeur : Professeur J. DELMAU

Chimie et Biochimie : Directeur : Professeur J. HUET

Sciences de la nature : Directeur : Professeur R. GINET

Sciences Physiologiques : Directeur : Professeur WORDE J.F.

I.U. de Technologie n° 1 : Directeur : Professeur POUYET B.

I.U. de Technologie n° 2 : Directeur : M. GALLET J.

Observatoire : Directeur : M. MONNET Guy

Physique Nucléaire : Directeur : Professeur GUSAKON

Mécanique : Directeur : Mle COMTE BELLOT

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD

U.E.R. de Médecine Lyon Sud-Ouest

PROFESSEURS TITULAIRES

Mrs AIMARD Gilbert	Neurologie
BRUN Jacques	Clinique Pneumo-Phtisiologique
COLOMB Daniel	Dermatologie
GIRARD Paul	Clinique Neuro-Psychiatrique et d'Hygiène mentale
GUILLEMIN Georges	Clinique chirurgicale
LATARJET Michel	Clinique chirurgicale
MAYER Marcel	Cancérologie
NORMAND Jean	Cardiologie
NOTTER Armand	Gynécologie Obstétrique
PINET Edouard	Radiologie
PLAUCHU Marcel	Endocrinologie & Médecine interne
ROBERT Jacques	Chaire de Génétique Médicale
TOLOT François	Médecine Interne - Médecine du Travail
VACHON Alphonse	Clinique Médicale - Maladies de l'Appareil Digestif
VINCENT Daniel	Chaire de Biochimie appliquée

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Mrs BRAILLON Georges	Anatomie
GILLY Robert	Pédiatrie
LAPRAS Claude	Neuro-Chirurgie
LOUISOT Pierre	Biochimie
MORET Robert	Biophysique
PERRIN FAYOLLE Max	Pneumo-Phtisiologie
SITE Jean	Mathématiques - Statistiques - Informatique
VIALIER-RAYNARD Jean	Bactériologie - Virologie

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Mrs ARCHIMBAUD Jean-Pierre	Urologie
BERARD Philippe	Chirurgie générale
BERTRAND Jean-Louis	Maladies Infectieuses
Mme BONNET Mireille	Ophtalmologie
Mrs BOUVIER Maurice	Rhumatologie
CABANAC Michel	Physiologie
CROISILLE Marc	Radiologie
DE VILLARD Régis	Neuro-Psychiatrie
DUBOIS Paul	Histologie
HAGUENAUER Jean-Paul	O.R.L.
JEANNEROD Marc	Médecine expérimentale
JOUVENCEAUX André	Hémobiologie
LAIR Jacques	Stomatologie
LEVRAT Roger	Médecine Interne
LOMBARD PLATET Roger	Séméiologie Chirurgicale
MICHEL Albert	Anesthésiologie
MOLLARD Pierre	Chirurgie Infantile
PALIARD Pierre	Séméiologie Médicale
REBOUILLAT Jacques	Chirurgie Générale
REVILLARD Jean-Pierre	Néphrologie
ROCHET Michel	Anatomie Pathologique
ROMAGNY Gabriel	Pédiatrie
TERMET Hubert	Chirurgie thoracique et cardio vasculaire
TETE Roger	Médecine Interne
THOULON Jean-Marie	Gynécologie Obstétrique
TOUBLOUL Paul	Cardiologie
TRILLET Marc	Neurologie

Digitized by the Internet Archive
in 2026

Examineurs de la Thèse :

Président : Monsieur le Professeur A. VACHON

Assesseurs : Monsieur le Professeur J. ROBERT

Monsieur le Professeur R. GILLY

Monsieur le Professeur Agrégé P. PALIARD

A mes grands parents paternels

Il m'est difficile d'exprimer la tendresse et la reconnaissance que j'ai pour vous. Vous m'avez élevé avec amour et rempli mon enfance de bonheur. En récompense de votre dévouement et de la tristesse que mon départ vous a causé, je vous dédie ce modeste travail et vous souhaite surtout longue et heureuse vie.

A mon père

Qu'il trouve dans ce modeste travail la récompense de l'encouragement et du soutien affectueux qu'il m'a sans cesse prodigué et qui marque le début d'une nouvelle carrière.

Que je mérite, comme il l'a lui-même mérité, l'estime et le profond attachement de mes patients.

A ma mère, A ma belle-mère, A mes frères et soeurs.

A mon oncle Abou Sami et sa famille.

A mes tantes, A mes cousins.

A toute ma famille.

A NOTRE MAITRE ET PRESIDENT DE THESE

Monsieur le Professeur A. VACHON

Nous nous souvenons de l'extrême courtoisie de son accueil dans son service pendant notre premier semestre d'externat.

Actuellement, il nous fait le grand honneur de nous accepter comme C.E.S. dans son service, ce qui nous donne la chance de mieux apprécier la rigueur de son raisonnement, la distinction de son esprit et la grande bonté qui anime tous ses actes.

Ses qualités humaines et son expérience qui s'étend bien au-delà des limites de la spécialité sont inséparables de l'idée que nous nous faisons d'un grand patron.

Il nous a fait le très grand honneur de nous confier ce travail et de nous guider dans son élaboration. Il ne nous a épargné ni son temps ni ses conseils éclairés. Nous espérons avoir répondu ici à ce qu'il attendait.

Nous sommes heureux de lui exprimer ici notre profonde gratitude et de l'assurer, s'il le permet, de notre respectueux et fidèle attachement.

A NOS JUGES

Monsieur le Professeur J. ROBERT

Au début et au cours de nos études, nous avons apprécié la qualité de son enseignement.

Ses conseils nous ont été précieux et c'est une grande joie pour nous qu'il ait accepté de juger ce travail.

Qu'il trouve ici le témoignage de notre grande reconnaissance.

Monsieur le Professeur R. GILLY

La haute qualité de son enseignement et la bienveillance de son accueil nous ont séduits. Nous avons pu bénéficier de ses conseils qui nous ont été précieux.

Nous sommes très heureux qu'il ait bien voulu accepter d'être notre juge et l'assurons de notre profonde reconnaissance et de notre respectueuse admiration.

Monsieur le Professeur P. PALIARD

Nous avons pu bénéficier de la qualité de son enseignement de séméiologie médicale et de pathologie digestive.

Nous le remercions vivement d'être l'un de nos juges et lui exprimons notre profonde reconnaissance.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX :

Monsieur le Professeur	VACHON
Monsieur le Professeur Ag.	TETE
Monsieur le Professeur	BRUN
Monsieur le Professeur	PERRIN FAYOLLE
Monsieur le Professeur	GUILLEMIN
Monsieur le Professeur Ag.	BERARD
Monsieur le Docteur	DECHAVANNE
Monsieur le Docteur	DALMAIS
Monsieur le Docteur	CHASSAGNON.

Aux Médecins de la "Résidence Beaulieu" à Morancé :

Monsieur le Docteur Ch. CHASSAGNON
Monsieur le Docteur J. JUVANON
Monsieur le Docteur J.P. ROBINE.

A Messieurs les assistants et chefs de clinique du
service du Professeur VACHON dont le Docteur M. LEHMAN.

A tous les enseignants de l'U.E.R. Sud-Ouest

Au personnel du 3e étage de la "Résidence Beaulieu".

A Geneviève.

A tous ceux dont l'amitié m'est chère.

- P L A N -

<u>INTRODUCTION</u>	1
<u>OBSERVATIONS</u>	4
- Observations personnelles	5
- Revue de la littérature	12
<u>ETIOLOGIE</u>	21
A)- <u>Fréquence</u>	
B)- <u>Conditions étiologiques générales</u>	
1°/ Age de début de la maladie	
2°/ Incidence sexuelle	
3°/ Conditions génétiques	
C)- <u>Conditions étiologiques particulières</u>	
1/- Hyperlipémie	
2/- Hyperparathyroïdie	
3/- Mucoviscidose	
4/- Aminoacidurie	
5/- Augmentation de l'activité de la trypsine	
6/- Lithiase biliaire	
7/- Alcoolisme	
D)- <u>Répartition géographique</u>	
E)- <u>Malformations associées</u>	
<u>PATHOGENIE</u>	41
1) <u>Troubles de l'excrétion</u> : obstacle anatomique ou fonctionnel.	
2) <u>Troubles de la sécrétion</u> : anomalie dans la composition du suc pancréatique.	
3) <u>Facteurs auto-immuns</u> .	

A/- Les lésions :

- 1) Anatomie pathologique macroscopique
- 2) Anatomie pathologique microscopique

B/- Pancréatites calculeuses et non calculeuses

- 1°) Les P.C.H. sans calcifications visibles radiologiquement.
- 2°) Les P.C.H. avec calcifications radiologiques.

C/- Conclusions

A)- Symptomatologie

- 1) Le syndrome douloureux
- 2) Amaigrissement
- 3) Le syndrome intestinal
- 4) Les troubles de la glycorégulation
- 5) Les complications
 - 1°/ L'ictère
 - 2°/ Les formations kystiques
 - 3°/ Les complications séreuses
 - 4°/ L'H.T.P.
 - 5°/ La cancérisation
 - 6°/ Autres complications

F)- Calcifications radiologiques

A)- Modalités évolutives

B)- Traitement :

- I : Médical
- II : Chirurgical
- III : Evolution comparée globale des malades opérés ou non opérés

INTRODUCTION

Depuis la description de COMFORT et STEINBERG (13) en 1952, les pancréatites chroniques familiales (P.C.F.) ont fait l'objet de plusieurs travaux :

GROSS et Coll. (29-38) de 1957 à 1976, DAVIDSON (18) en 1968, ADHAM (1) en 1968, Mc ELROY (64) en 1972, KATTWINKEL (51) en 1973 ... aux Etats-Unis ; LEGER (57,59) en 1962 et 1975, CORNET et HARDY (15,45,46) en 1963 et 1975, PARIS (75-77) en 1969 et 1975 en France ; NASH (73) en 1971, SIBERT (90-92) en 1975 en Grande-Bretagne ; CAREY (9) en 1968 en Irlande ; SCURO (89) en 1973 en Italie ; MORETTI (69) en Suisse : 1971 ; SATO (88) au Japon : 1974 etc...

Nous avons examiné une famille comportant 4 membres atteints de pancréatite confirmée et un autre suspecté d'avoir la maladie ; cette famille fait partie d'un lot de 231 cas de pancréatite chronique, calculeuse ou non, appartenant tous au service de Gastro-entérologie de l'Hôtel-Dieu de Lyon (Clinique médicale C : Professeur A. VACHON). Deux autres familles comportant chacune 2 membres atteints de pancréatite n'ont pas été retenues, bien que probables, car un seul des membres a pu être examiné.

Les critères retenus par GROSS (35) pour affirmer le caractère familial sont :

- L'atteinte prouvée d'au moins 3 sujets, au sein d'une même famille.

- Les épisodes douloureux abdominaux remontant souvent à l'enfance.
- L'absence d'autre étiologie décelable que génétique.

D'autres auteurs n'exigent pas les mêmes critères et 2 cas de pancréatite confirmée observés dans la même famille, peuvent permettre de conclure à une pancréatite familiale (LEGER; 59).

C'est une maladie à caractère héréditaire, se transmettant selon un mode autosomique dominant non lié au sexe, à pénétrance incomplète.

Le mécanisme pathogénique de l'atteinte pancréatique n'est pas clair et son étude conduit à envisager diverses hypothèses.

OBSERVATIONS

OBSERVATIONS PERSONNELLES

Nous avons observé dans le service du Professeur VACHON une nouvelle famille atteinte de pancréatite chronique héréditaire.

Sur les 25 membres de la famille, étagés sur 4 générations, ont été observés 4 cas de pancréatite confirmée et un cas de pancréatite possible (cf. arbre généalogique).

Les éléments du diagnostic sont les suivants :

- Pancréatite confirmée :

Histoire clinique convaincante, associée à des signes biologiques confirmant le déficit des fonctions exocrine et endocrine du pancréas et surtout à des calcifications radiologiques de l'aire pancréatique.

- Pancréatite suspecte :

Histoire clinique convaincante, sans calcifications radiologiques.

* LES OBSERVATIONS :

1/- La proposante (Cas III₁)

Femme âgée de 49 ans, hospitalisée dans le service le 15 novembre 1965 pour bilan digestif.

Antécédents :

- Mère cholécystectomisée à l'âge de 56 ans pour lithiase vésiculaire.
- Un frère qui se plaint de douleurs abdominales et une soeur en bonne santé.
- 4 enfants en bonne santé à cette époque.
- A 25 ans, elle est opérée d'un polype rectal.
- A 36 ans, une U.I.V. pratiquée à la suite d'une hématurie fait découvrir une lithiase pancréatique diffuse, prédominante au niveau de la tête.

Histoire actuelle :

L'interrogatoire révèle que la malade présente, depuis l'âge de 25 ans, des douleurs abdominales siégeant au niveau de l'ombilic et irradiant vers le dos ; elles durent de quelques heures à quelques jours et sont volontiers calmées par le repos. Ces douleurs sont souvent déclenchées par une émotion ou l'ingestion exagérée de graisses et parfois associées à des épisodes diarrhéiques n'excédant jamais 3 à 4 selles par jour. Il n'y a jamais eu de crises paroxystiques. Pas de température, ni frissons, ni ictère.

L'examen abdominal :

Il révéla une légère douleur à la palpation de l'hypochondre gauche ; foie et rate non perçus, le reste de l'examen physique est normal.

Examens biologiques :

- V.S. : à 5 %
- N.F. , bilan hépatique, électrophorèse des protéines,
bilans lipidique et phosphocalcique normaux.
- Pas de troubles de glycorégulation mais courbe d'insulinémie plate ; en effet, l'H.G.P. montra une glycémie de base à 0,97 g/l avec flèche à 1,34 g/l une heure après ingestion de glucose.
Les valeurs d'insulinémie : 25 μ U/ml : témoin , 14 μ U/ml à 30 mn. , 24 μ U/ml à 60 mn. , 25 μ U/ml à 120 mn. et 7 μ U/ml à 180 mn.
- Le déficit du pancréas exocrine a été objectivé par :
 - . Trioléïne : selles = 16 %
 - . Acide oléique : selles = 40 % .

La radiographie de l'abdomen sans préparation (A.S.P.):

Elle montra le même aspect quant aux calculs de la tête, mais :
il semble que les calculs de la moitié gauche soient plus nombreux.

Après 5 jours d'hospitalisation, la malade quitta le service avec un régime de type pancréatique et des extraits pancréatiques ; elle a été revue à la consultation une fois tous les deux ans, on a pu la revoir en janvier 1977: son état est satisfaisant, elle continue à prendre PANCREFLASH : 6 cp/j. Son poids est stationnaire, aux alentours de 54 kilogs, pas de douleurs intenses mais quelques épisodes diarrhéiques provoqués par l'ingestion exagérée de graisses. Les bilans lipidique et phosphocalcique sont normaux, l'H.G.P. montre une glycémie à jeûn à 1,16 g/l. (1,22 g/l en 1975) et la flèche maximum atteint 1,60 g/l une heure après ingestion de glucose. L'insulinémie couplée à l'H.G.P. montre les chiffres

suivants : témoin : $< 10 \mu \text{U/l}$, 30 mn : $19,7 \mu \text{U/l}$, 60 mn : $28,8 \mu \text{U/l}$, 120 mn : $19,1 \mu \text{U/l}$, 180 mn : $< 10 \mu \text{U/l}$. La chromatographie des acides aminés urinaires sur couche mince a un aspect normal. On conseille à la malade de suivre un régime pauvre en graisses et en sucre et de continuer les extraits pancréatiques.

2/- Observation n° 2 (Cas III₃).

Frère de la proposante, 44 ans, présente des épisodes douloureux de l'hypochondre droit depuis l'âge de 19 ans, survenant par crises, sans rapport avec l'alimentation, durant 2 à 3 jours et s'étant accompagné à deux reprises en 1952 et 1959, d'ictère spontanément résolutif. Depuis 1970, une diarrhée intermittente est apparue. Dans la même année, lors d'un examen systématique on constate pour la première fois une glycosurie, la glycémie est à $1,40 \text{ g/l}$, le malade a été traité par régime et hypoglycémifiants de synthèse. Un an après le malade présente des malaises à heure régulière vers 12 h. et 18 h. avec sueurs et asthénie importante qui évoquent des malaises hypoglycémiques, mais la glycémie n'a pu être dosée lors de ces épisodes.

La cholécystographie orale montre une vésicule normale, une voie biliaire principale libre mais surtout l'existence de très nombreuses calcifications dans l'aire pancréatique dessinant la tête et le corps de la glande.

Le tubage pancréatique confirme un déficit pancréatique externe et la courbe d'insulinémie couplée à l'H.G.P. s'est révélée basse et plate. Le malade suit un traitement à l'insuline (Endopancrine 40 : 15 U. matin et soir), son état général est assez satisfaisant : il n'a plus ressenti de crises douloureuses d'origine pancréatique depuis une dizaine d'années.

3/- Observation n° 3 (Cas III₆)

Cousin germain de la proposante, 47 ans, présente depuis l'âge de 14 ans des crises douloureuses très intenses de l'hypochondre droit, paroxystiques, sans rapport avec les repas.

L'A.S.P. montre des calcifications de tout le pancréas ; un diabète est découvert en 1962 et sera traité par le régime et les sulfamides hypoglycémiants.

4/- Observation n° 4 (Cas IV₁)

Fille ainée de la proposante, 23 ans, présente depuis l'âge de 13 ans des douleurs épigastriques à type de crampe, irradiant en ceinture et dont l'intensité nous paraît difficile à apprécier compte tenu d'un état nerveux certain, cause essentielle de leur déclenchement.

Lors de son hospitalisation dans le service en 1971, l'A.S.P. n'a pas révélé de calcifications pancréatiques, les bilans lipidique et phosphocalcique, ainsi que l'H.G.P., ont été normaux. Par contre le tubage pancréatique était en faveur d'une pancréatite chronique :

- abaissement de la sécrétion et du débit bicarbonaté;
- perturbation des concentrations enzymatiques, avec abaissement des amylases, lipases et chymotrypsine.

Depuis 1971, elle va bien, en dehors de quelques douleurs déclenchées surtout par les contrariétés. En mai 1976, alors qu'elle est étudiante à Clermont-Ferrand, elle présente une crise intense qui la fait hospitaliser dans le service du Dr PIGNIDE au

centre hospitalier de Clermont-Ferrand ; les radiographies montrent des calcifications très grossières et diffuses, plus claires au centre qu'à la périphérie et prédominant au niveau de la tête du pancréas. L'existence d'un souffle systolique dans la région épigastrique a fait pratiquer une artériographie de la mésentérique supérieure qui a pu ainsi révéler une sténose du tronc coeliaque suivie d'une petite dilatation fusiforme.

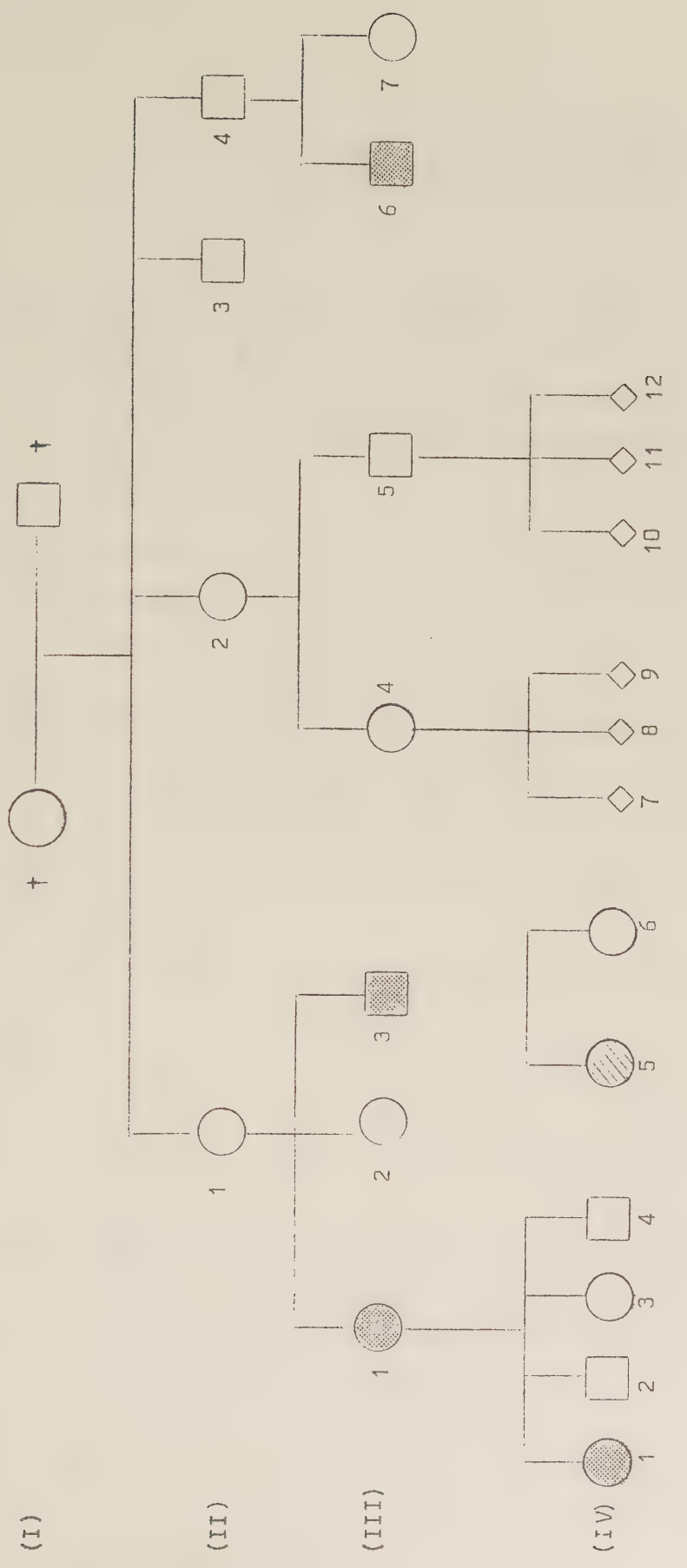
On a pu revoir la malade à la consultation en décembre 1976. Elle va bien. Le bilan lipidique est normal. L'H.G.P. montre une glycémie de base à 0,85 g/l et une flèche d'hyperglycémie à 1,78 g/l à 2 heures , avec une courbe d'insulinémie plate. On lui conseille de réduire la consommation de sucre et, du fait du terrain nerveux, on lui prescrit du LIBRAX.

5/- Observation n° 5 (Cas IV₅)

Fille du malade (III₃), 10 ans, présente depuis son plus jeune âge des douleurs abdominales, il n'y a pas de calcifications pancréatiques ni de diabète. Sa soeur est indemne.

Quant à la descendance de l'observation III₆, on n'a pas pu obtenir de renseignements.

Arbre généalogique de notre famille



REVUE DE LA LITTERATURE

- 1948 : COLLET et KENNEDY (12) rapportent le cas d'un garçon de 8 ans atteint d'une pancréatite chronique (P. ch.) et d'hyperlipémie. Sa soeur présente, depuis l'âge de 3 ans, des crises douloureuses de type pancréatique compliquées d'hyperlipémie.
- 1950 : POULSEN (79) : Fillette de 7 ans présentant une pancréatite récidivante avec hyperlipémie ; son frère, âgé de 22 ans, présente les mêmes troubles.
- 1952 : COMFORT et STEINBERG (13) exposent clairement le problème : ils étudient la famille D... dans laquelle 4 membres sont atteints de pancréatite et 2 autres hautement suspects.
- 1957 : GROSS et COMFORT (31) décrivent la descendance de 2 familles C et K :
- Famille C.. : 3 cas de pancréatite confirmée et 2 autres suspects.
 - Famille K.. : 6 cas de P. confirmée et 8 autres suspects.
- Ils pensent qu'un défaut de nature métabolique (notamment des acides aminés) peut être à l'origine de la maladie.
- 1957 : GROSS et COMFORT (31), à la suite de leur publication concernant les 2 familles C.. et K.., rapportent le cas de 2 frères, tous deux alcooliques, porteurs d'une pancréatite chronique confirmée.

- 1958 : GROSS (32) rapporte le cas d'une jeune femme atteinte de pancréatite confirmée avec thrombose de la veine splénique, l'un de ses frères présente également une pancréatite compliquée d'un pseudokyste ; l'autre frère et le père sont suspectés d'avoir la maladie.
- 1962 : GROSS et ULRICH (34) décrivent la descendance de la famille B..., comportant 6 membres atteints et 4 autres suspects.
- 1962 : LEGER et Coll. (57), sans recherches d'étiologie particulière, rapportent le cas de 2 frères, tous deux opérés vers l'âge de 27 ans pour lésions de pancréatite chronique confirmée.
- 1963 : CORNET, HARDY et Coll. (15) rapportent la première publication de la famille F.. comprenant 17 membres atteints dont 8 confirmés chirurgicalement.
- 1963 : GERBER et Coll. (26) décrivent une famille comportant 2 membres atteints et 6 autres suspects.
- 1964 : BUTT et FLESHLER (8) (Cité par GROSS et Coll. : 33) : une famille comportant 3 cas de pancréatite confirmée et plusieurs suspects.
- 1966 : SINGER et COHEN (93) étudient le cas d'un homme de 26 ans atteint de pancréatite, sa soeur et son cousin présentent des crises similaires.
- 1967 : ROBECKEK (81) décrit la descendance d'une famille où 5 membres sont atteints de pancréatite confirmée, dont 3 présentent une hypertrophie du sphincter d'Oddi.

- 1968 : DAVIDSON et Coll. (18) décrivent la descendance de la famille X., qui comprend 6 membres atteints et 5 autres suspects.
- 1968 : ADHAM et Coll. (1) relatent la descendance de la famille A.. comportant 5 membres atteints et 2 autres suspects. Chez 2 membres atteints, ils mettent en évidence une élévation de l'activité de la trypsine sérique conjuguée
- 1968 : LOGAN et Coll. (63) rapportent l'histoire d'une famille comportant 5 cas de P. confirmée et 4 autres suspects.
- 1968 : CAREY et FITZGERALD (9) décrivent la descendance d'une famille de 53 personnes, 3 membres sont atteints de P. confirmée non calcifiée, avec 2 fois une hypercalcémie persistante et une fois un adénome parathyroïdien ; il y avait en outre 8 membres suspects de P. avec une hypercalcémie persistante chez l'un d'entre eux.
- 1968 : WITTEN et Coll. (103) : fillette de 5 ans et sa mère toutes deux atteintes de P., 2 autres membres de la famille sont suspects d'avoir la maladie.
- 1969 : MANN et RUBIN (68) rapportent l'histoire d'une femme et de ses 2 fils, tous les 3 atteints de P., le tableau est dominé par un déficit du pancréas exocrine réagissant bien aux extraits pancréatiques.
- 1969 : PARIS et Coll. (75) rapportent 3 cas de P. ch. calculeuse : le père et ses 2 fils, l'un de ces derniers a eu 2 enfants (1 garçon et 1 fille), tous deux décédés de mucoviscidose. Les auteurs posent le problème des P.C.F. et de leurs rapports avec la maladie fibrokystique du Pancréas.

- 1970 : CORNET et HARDY reprennent dans la thèse de BON Guy (5) l'étude de la famille F.. (cf publication de 1963) comportant 26 membres atteints dont 16 opérés. Après 7 ans d'évolution, ils mettent en évidence 9 nouveaux cas au sein de la même famille.
- 1971 : LAPEY et KATTWINKEL (55) rapportent la première publication des familles West Virginia (8 cas de pancréatite confirmée et 12 autres possibles) et Tennessee (9 cas de pancréatite confirmée et 12 autres possibles).
- 1971 : NASH (73) : Fillette souffrant depuis l'âge de 10 ans ; à 14 ans elle présente une pleurésie massive droite et l'A.S.P. montre des calcifications pancréatiques. Les 2 oncles paternels sont atteints (dont un diabétique) et son père est suspecté de pancréatite.
- 1971 : MORETTI et NUSSLE (62) décrivent une famille comportant 6 membres atteints de pancréatite et 2 autres suspects. Les épreuves de surcharge de glucose montrent l'existence d'un diabète latent dans 5 cas et d'un diabète déjà déclaré dans le 6ème cas. Ils discutent la possibilité d'une anomalie de la composition du suc pancréatique.
- 1972 : PESTEL et Coll. (78) rapportent l'histoire d'une famille comportant 3 cas de pancréatite confirmée et 2 autres suspects.
- 1972 : Mc ELROY et Coll. (64) étudient une famille composée de 13 membres, dans laquelle on retrouve 10 cas de pancréatite avérée et 16 autres suspects. Ils signalent une thrombose de la veine porte dans 3 cas et une thrombose de la veine splénique dans 2 cas.

1973 : BERGESTROM et Coll. (3) décrivent l'histoire d'un homme de 61 ans et de sa fille de 30 ans, tous deux porteurs d'une pancréatite confirmée ; la fille de la jeune femme, âgée de 10 ans, est suspectée d'avoir la maladie. Les 3 malades avaient une hyperglycinurie et une hyperlysinurie qui manquaient chez les autres membres non atteints de la famille.

1973 : SCURO et Coll. (89) rapportent la première publication concernant les pancréatites chroniques héréditaires en Italie ; il s'agit d'une famille comportant 4 membres atteints.

1973 : KATTWINKEL, DI SANT AGNESE et Coll. (51) décrivent la descendance de 3 familles :

- 1)- West Virginia Kindred : 9 membres atteints et 21 autres suspects.
- 2)- Tennessee K : 12 membres atteints et 12 autres suspects.
- 3)- Virginia K : 9 membres atteints et 18 autres suspects.

Les auteurs suggèrent d'orienter les recherches vers les membres asymptomatiques de la parenté touchée.

1973 : CRANE et Coll. (16) : une famille comportant 3 membres atteints et un autre suspect.

1973 : MOTT et Coll. (70) rapportent l'histoire d'une famille d'amérique latine (S.Paulo), dont les membres s'étagent sur 2 générations et comportant 2 soeurs atteintes de pancréatite confirmée.

1974 - MOTT et Coll. (71) rapportent le cas d'une fille de 12 ans ayant une pancréatite aiguë et une hyperlipoprotéïnémie

type I (Fredrickson). On retrouve chez la mère et 2 frères la même hyperlipoprotéïnémie et chez tous ces sujets est mise en évidence une insuffisance pancréatique exocrine.

1974 : APPEL (1 bis) décrit la descendance d'une famille comportant 3 cas de pancréatite confirmée et 4 autres suspects.

1974 : SATO et Coll. (88) décrivent la descendance d'une famille japonaise comportant 3 soeurs atteintes de pancréatite confirmée ; 4 autres membres de la famille sont suspects d'avoir la maladie.

1975 : SIBERT (91) dans un article où il décrit les pancréatites chez les enfants, rapporte l'histoire d'une famille comportant un enfant atteint de pancréatite confirmée et 3 autres suspects. Il pense que la P.C.H. représente la cause majeure des pancréatites de l'enfance.

1975 : SIBERT (92) reprend l'étude de la famille de NEW CASTLE ; [première description en 1973 (90)]. Cette famille comporte 9 cas de pancréatite confirmée et 15 autres suspects.

1975 : RICCARDI et Coll. (80) décrivent la descendance d'une famille comportant 4 garçons atteints de pancréatite et 4 autres suspects.

1975 : GEOFFROY et Coll. (25), dans un article intitulé "pancréatite et hyperparathyroïdie familiale" rapportent le cas d'une femme atteinte de pancréatite associée à une hyperparathyroïdie. L'enquête familiale révèle que son père est décédé d'une pancréatite aiguë hémorragique et que 4 membres de la famille présentent une hypercalcémie franche.

1975 : LEGER et Coll. (59) décrivent 6 cas de pancréatite confirmée chirurgicalement survenue chez 3 familles [une de ces familles, comportant 2 frères atteints, a été publiée en 1962 (57)] .

1976 : GROSS et Coll. (77 bis) : Père et son fils tous deux atteints de pancréatite confirmée. Calcifications chez le fils, pas de calculs chez le père. Début précoce dans l'enfance, dans les 2 cas, aux alentours de 11 ans.

L'inventaire de ces observations, au total 41 familles, correspond à des pancréatites 189 fois certaines et 164 fois probables.

Dans ce travail, nous éliminons les familles où il n'y a que 2 pancréatites chroniques, pouvant faire penser à une coexistence fortuite. Ainsi, en ne retenant que les familles comportant au moins 3 membres atteints de la maladie, nous comptons 31 familles dont l'inventaire correspond à des pancréatites 161 fois certaines et 155 fois probables de l'affection (cf. tableau). Les statistiques citées dans notre travail concernent seulement les 161 cas de pancréatite confirmée décrits dans la littérature.

Année	Auteurs	Nombre de générations	Pancréatite		Sexe		Age moyen du début de maladie
			Confirm.	Suspect.	Mascul.	Féminin	
1952	COMFORT et STEINBERG (D)	4	4	2	0	4	14 ans
1957	GROSS et COMFORT (C) (K)	3	3	2	3	0	10 ans
		4	6	8	2	4	13 ans
1958	GROSS	?	2	2	1	1	9 ans
1962	GROSS et ULRICH (B)	5	6	4	5	1	12 ans
1963	GERBER et Coll.	4	2	6	2	0	2 ans
1967	ROBECHEK	4	5	0	2	3	15 ans
1968	DAVIDSON et Coll. (X)	5	6	5	5	1	8 ans
1968	ADHAM et Coll. (A)	4	5	2	3	2	5 ans
1968	LOGAN et Coll.	5	5	4	2	3	15 ans
1968	CAREY et FITZGERALD	5	3	8	0	3	27 ans
1968	WITTEN et Coll.	?	2	2	0	2	3 ans
1969	MANN et RUBIN	?	3	0	2	1	15 ans
1969	PARIS et Coll.	3	3	0	3	0	35 ans
1970	CORNET, HARDY & Coll.(F)	5	18	8	8	10	4 ans
1971	MORETTI et NUSSLE	4	6	2	1	5	8 ans
1971	NASH	?	3	1	2	1	35 ans
1972	PESTEL et Coll.	4	3	2	2	1	20 ans

Année	Auteurs	Nombre de générations	Pancréatite		Sexe		Age moyen du début de maladie
			Confirm.	Suspect.	Masculin	Féminin	
1972	Mc ELROY et Coll.	6	10	16	9	1	9 ans
1973	BERGESTROM et Coll.	?	2	1	1	1	20 ans
1973	SCURO et Coll.	4	4	0	3	1	28 ans
1973	KATTWINKEL et Coll. West Virginia Tennessee Virginia	5	9	21	4	5	5 ans
		6	12	12	4	8	16 ans
		5	9	18	8	1	15 ans
1973	CRANE et Coll.	3	3	1	3	0	8 ans
1974	MOTT et Coll.	2	4	0	2	2	15 ans
1974	APPEL	4	3	4	1	2	16 ans
1974	SATO et Coll.	2	3	4	0	3	10 ans
1975	SIBERT	5	9	15	4	5	12,5 ans
1975	RICCARDI et Coll.	5	4	4	4	0	10 ans
1976	VACHON	4	4	1	2	2	18 ans
Total :			161	155	88	73	14,5 ans

N.B. : Le sexe et l'âge ne concernent que les membres atteints de pancréatite confirmée.

ÉTIOLOGIE

A - FREQUENCE :

Les P.C.F. sont relativement rares, peut-être parce que souvent méconnues par suite de l'absence d'enquête systématique. L'inventaire des observations de la littérature qu'on a pu réunir, au total 31 familles, correspond à des pancréatites 161 fois certaines et 155 fois probables. Ces valeurs élevées, significatives du caractère familial des observations groupées, ne constituent toutefois qu'un ordre de grandeur : l'agrandissement progressif de certaines familles avec le temps favorise l'apparition de nouveaux cas : 17 membres atteints dont 8 opérés en 1963, 26 malades dont 16 opérés en 1970 et 34 malades dont 18 opérés en 1975 dans une même famille (CORNET, HARDY et Coll. : 5, 15, 46). GROSS (38) signale que, chaque année, une à trois nouvelles parentés sont dépistées à la Clinique Mayo. HARDY (46) signale qu'il a pu observer 8 autres familles, dont le nombre d'observations est variable, entre 4 et 9 ; il pense qu'il ne s'agit pas d'une affection rare mais qu'au contraire, les P.C.F. semblent très fréquentes !

Quant à la fréquence des formes familiales par rapport aux pancréatites chroniques habituelles, GROSS (rapporté par SCURO : 89) note que 13 % des pancréatites sont d'origine familiale. Dans notre série, on peut noter, parmi les 231 cas personnels de P. chronique, calculeuse ou non, à côté de notre famille qui comporte 5 cas, 2 autres familles comportant chacune 2 cas de pancréatite soit au total 9 cas de P.C.F. sur 231 cas ; mais ceci ne représente également qu'un ordre de grandeur, par suite de l'absence habituelle d'enquête systématique.

Ainsi les P.C.F. ne sont pas aussi rares qu'on ne le croit, il convient donc d'interroger de façon très précise tous les porteurs de pancréatite chronique primitive et de fouiller dans la famille pour déceler les autres porteurs de la maladie.

B - CONDITIONS ETIOLOGIQUES GENERALES :

1°) Age de début de la maladie :

Dans les pancréatites chroniques habituelles, les troubles fonctionnels apparaissent en règle générale entre 30 et 40 ans : une moyenne de 38 ans correspond à plusieurs statistiques : VACHON et EVREUX (23), LEVRAT (61-62), DUBARRY *: 1971, PARIS *: 1972, COMFORT et GROSS (31).

Les P.C.F. se manifestent souvent dans l'enfance où elles peuvent simuler une appendicite ou une affection vésiculaire. Dans notre famille l'âge moyen de début de la maladie est de 18 ans environ ; sur 38 cas de la clinique MAYO l'âge moyen d'apparition des symptômes est de 11,8 ans (GROSS: 35). Sur une étude des 31 familles de la littérature, l'âge moyen est de 14 ans environ : 13 familles (42 %) sont atteintes dans la première décade de la vie, 14 familles (45 %) le sont dans la deuxième décade de la vie et 4 familles (13 %) sont atteintes dans la 3ème décade de la vie (cf. tableau "revue de la littérature"). Dans 26 familles de la littérature comportant 123 cas de pancréatite certaine, l'âge de début de la maladie se répartit de la façon suivante : (voir tableau page suivante)

* : rapportés par EVREUX (23).

Age de début	Nbre de cas	%
0 - 10 ans	71	58 %
10 - 20 ans	31	25 %
20 - 30 ans	11	9 %
30 ans et +	10	8 %

Les 5 autres familles sont rapportées par :

- MOTT (71) : 4 cas, âge moyen : 15 ans environ.
- RICCARDI (80) : 4 cas, âge moyen : 10 ans.
- KATTWINKEL : . W : 9 cas, âge moyen 5 ans,
. T : 12 cas, âge moyen 16 ans,
. V : 9 cas, âge moyen 15 ans.

Le plus jeune âge observé est de 11 mois GROSS (31) : 1 cas, RICCARDI (80) : 1 cas , le plus vieux est de 75 ans SCURO (89): 1 cas .

SATO (88), sur une étude de 50 cas de P.C.F. de la littérature : 27 membres sont atteints dans la première décade, 14 dans la 2ème décade, 6 dans la troisième décade et 3 dans la quatrième décade et au delà.

L'analyse de ces résultats démontre que ces affections du pancréas peuvent être réparties en 2 groupes selon l'âge de découverte et surtout d'apparition de l'affection :

- a)- Comme nous l'avons vu, la majorité des cas a été observée chez l'enfant, l'adolescent ou l'adulte jeune (83 % avant l'âge de 20 ans), c'est-à-dire à des âges auxquels les pancréatites chroniques habituelles sont exceptionnelles ; cet

élément, s'ajoutant au grand nombre de personnes touchées au cours des générations successives dans une même famille, renforce le caractère héréditaire par tare congénitale de l'affection.

- b)- Beaucoup moins fréquentes sont les manifestations tardives de la maladie (8 % après 30 ans) : (9, 69, 73, 75, 89, 92). Certaines familles comportent une majorité d'adultes malades (9, 73, 75, 89) et il ne convient de les retenir comme exemples de P.C.F. que si les facteurs prédisposants de la forme commune ont pu être écartés ; il conviendrait cependant de ne pas écarter de façon trop absolue un rôle aggravant possible d'un alcoolisme invétéré (SARLES : 84).

Toutefois, il ne faut pas opposer ces 2 groupes, car de nombreuses familles comportent des pancréatites chroniques dont les unes se sont développées dans l'enfance, et les autres sont apparues à l'âge adulte pouvant ainsi relever d'une tare à révélation tardive à la faveur des facteurs associés : alcoolisme avant tout.

2°) Incidence sexuelle :

Contrairement aux pancréatites chroniques non héréditaires où l'on constate une nette prédominance masculine : LEVRAT, 1970 : 87,6 % ; DUBARRY, 1971 : 78 % ; PARIS, 1972 : 97 % ; VACHON et EVREUX, 1973 : 86,5 % ; VACHON, 1977 dans une statistique globale du service portant sur 231 cas de pancréatite calculeuse ou non : 85,5 % ; les P.C.F. surviennent à fréquence presque égale dans les deux sexes : l'inventaire des 31 familles de la littérature relève

de 88 atteintes masculines, soit 54,5 %, pour 73 atteintes féminines, soit 45,5 %. SATO (88), sur 72 P.C.F. de la littérature, note une prédominance féminine : 38 atteintes féminines pour 34 atteintes masculines. Par ailleurs, certaines familles de la littérature sont à prédominance masculine (16, 18, 33, 64, 80), d'autres à prédominance féminine (13, 62). Dans notre famille, on note une légère prédominance féminine : 3 femmes dont une simplement suspecte d'avoir la maladie, pour 2 hommes.

3°) Conditions génétiques :

Les P.C.F. posent un problème dont la solution est simple sur le plan génétique. Lors de sa première publication, COMFORT (13) évoquait la nature familiale du trouble, posait le problème de son mode de transmission ; mais le hasard de la distribution génétique et l'absence d'autres pedigrees lui faisait entrevoir un mode de transmission gonosomique, c'est-à-dire lié au sexe. Depuis, la publication d'autres pedigrees, a permis de corriger cette erreur et d'affirmer le caractère autosomique dominant de la transmission.

La preuve de la nature génétique de cette forme de pancréatite est actuellement établie ; en effet, une affection a d'autant plus de chances d'être une génopathie que :

- le nombre des sujets atteints au sein d'une même généalogie est important (cas "familiaux") ;
- le nombre des générations successivement touchées est important ;
- le début des trouble est précoce ;
- il n'existe pas de facteurs prédisposants.

Ces quatre conditions sont réunies dans notre famille, ainsi que dans l'ensemble des publications mondiales.

La preuve de la nature autosomique de la transmission est également apportée par la lecture des différents pedigrees : il s'établit un équilibre entre les deux sexes ; les hommes sont touchés comme les femmes, ils sont susceptibles, comme elles, de transmettre la maladie.

L'aspect "vertical" des pedigrees, s'échelonnant en hauteur, témoigne d'une transmission selon un mode mendélien autosomique. Il semble, toutefois, que certains sujets ayant hérité du facteur génétique ne présentent pas de signes de la maladie tout en pouvant la transmettre comme s'il existait une pénétrance incomplète du facteur dominant.

Chez les différents rapporteurs de cas familiaux, on retrouve environ un membre atteint pour trois, ce qui correspond également à notre famille.

Ainsi, la P.C.F. est une maladie à caractère héréditaire transmis selon un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète.

C - CONDITIONS ETIOLOGIQUES PARTICULIERES :

Par définition, le caractère essentiel des P.C.F. est la notion d'une maladie héréditaire sans autre cause ; mais certains cas particuliers ont fait l'objet de plusieurs travaux et différentes formes ont été isolées : les P.C.F. dans le cadre d'une

hyperlipémie familiale (COLLETT et KENNEDY : 12), celles survenant au cours d'un hyperparathyroïdisme familial (COPE : 14) ou dans le cadre d'une mucoviscidose (PARIS : 75, 76, 77), celles associées à une hyperaminoacidurie (GROSS : 35, 36) etc...

Le but de cette discussion n'est pas de résoudre tous les problèmes mais de dégager un certain nombre de réflexions, qui nous amèneront essentiellement à démontrer l'unicité de la maladie en tant que pancréatite chronique primitive ou essentielle.

1)- Hyperlipémie familiale :

Depuis longtemps, il est connu que l'existence de crises douloureuses abdominales constitue un élément important dans le diagnostic d'hyperlipémie essentielle. Toutes ces crises ne sont pas, bien sûr, dues à une pancréatite évolutive, mais un certain nombre d'observations fait état de pancréatite authentique associée à une hyperlipémie. Ces observations sont tellement nombreuses qu'elles incitent naturellement à penser qu'il y a là plus qu'une coïncidence et qu'il existe des liens entre les deux maladies. D'ailleurs, certains auteurs (GROSS : 37) pensent que les cas de pancréatite, secondaires à une hyperlipémie sont souvent de caractère héréditaire.

POULSEN (79) en 1950, rapporte le cas de deux frères et sœur, tous deux porteurs d'une hyperlipémie et présentant des crises solaires, hautement évocatrices d'atteinte pancréatique ; il analyse les différentes causes susceptibles d'expliquer l'augmentation du taux des graisses neutres dans le sang, retient l'hyperlipémie familiale et pense que la pancréatite est induite par celle-ci. Cette hypothèse est celle de nombreux auteurs :

(COLLETT et KENNEDY : 12 ; HOLT : 48 ; OPITZ : 74 ; MOTT : 70,71).

Malgré ces observations, une hyperlipémie ne peut cependant pas être retenue à l'origine des P.C.F. pour les raisons suivantes:

- les cas où les 2 affections sont associées ne constituent toutefois que des cas particuliers et rares ;
- la difficulté de déterminer si le facteur héréditaire est pancréatique ou lipidique ;
- la recherche d'un trouble du métabolisme des lipides a été négatif chez nos malades ainsi que dans la plus grande majorité des cas appartenant aux familles de la littérature.

Toutes ces constatations permettent de confirmer KLATSKIN et GORDON (52) qui concluent, en 1952, à l'indépendance des deux affections.

2)- Hyperparathyroïdie :

La pancréatite est une manifestation classique, mais rare, de l'hyperparathyroïdie ; selon les auteurs, l'hyperparathyroïdie intervient dans 6,5 à 34 % des cas de pancréatite chronique en général (CHOQUART) * ; la fréquence des pancréatites chroniques calculeuses est importante dans cette variété étiologique : 80 % des cas (DEPLANTE : 19 ; CHOQUART). COPE (14) insiste sur la nécessité de rechercher systématiquement des signes d'hyperparathyroïdisme devant toute pancréatite inexpiquée.

Or l'hyperparathyroïdie peut, elle même, être familiale et héréditaire ; JAKSON (50) cite 7 cas d'hyperparathyroïdie, apparus dans deux générations d'une même famille et associés, 2 fois au

* : (CHOQUART) rapporté par LEGER (59).

moins à une pancréatite ; il conclut que l'hypercalcémie de l'hyperparathyroïdie favorise le dépôt des calculs intracanaux amenant ainsi l'obstruction et la pancréatite. CAREY et FITZGERALD (9) rapportent l'histoire d'une famille de 53 personnes dont 3 atteintes de pancréatite chronique avec 2 fois une hypercalcémie et une fois un adénome parathyroïdien, l'ablation de celui-ci entraîna une nette amélioration des signes pancréatiques. Il y avait en outre 6 membres suspects de pancréatite avec une hypercalcémie persistante chez l'un d'entre eux. GEOFFROY et Coll. (25) rapportent 2 observations de pancréatite associée à une hyperparathyroïdie familiale avec succès de la parathyroïdectomie ; ils émettent l'hypothèse d'une transmission héréditaire sur le mode autosomique dominant des adénomes parathyroïdiens.

Ces observations permettent de considérer que l'hyperparathyroïdie est la lésion première qui conditionne la pancréatite ; mais nous pensons que cette cause n'intervient que dans quelques cas particuliers et rares et qu'elle ne peut être retenue à l'origine des P.C.F. pour les raisons suivantes :

- Certains auteurs considèrent la pancréatite comme le fait primitif ; pour POLAYAN *, la pancréatite entraînerait une hyperplasie des cellules alpha productrices de glucagon et l'hyperproduction de glucagon provoquerait une hypocalcémie et secondairement un hyperfonctionnement puis une hyperplasie des parathyroïdes. Pour DENT et DAVIES **, la pancréatite serait primitive, entraînerait une stéatorrhée et de ce fait, une baisse de la calcémie par diminution de l'absorption intestinale du calcium, entraînant secondairement l'hyperparathyroïdie.

* et ** : rapportés par EVREUX (23).

- Il est toutefois difficile de déterminer si le facteur héréditaire est pancréatique ou parathyroïdien.
- Les bilans phosphocalciques ont été trouvés normaux dans toutes les autres familles de la littérature ainsi que chez nos malades.

3)- Mucoviscidose :

Le caractère familial de cette affection et ses manifestations pulmonaires prédominantes plaident en faveur d'une filiation commune.

SARLES (84) pense que des formes bénignes de mucoviscidose peuvent se révéler tardivement, voire à l'âge adulte ; mais il conclut qu'une hérédité de type mucoviscidose ne représente pas un facteur important au cours des pancréatites calculeuses.

Une observation personnelle du service du Professeur GILLY (service de Pédiatrie - Hôpital Sainte-Eugénie) concerne une fillette de 4 ans atteinte de mucoviscidose (née le 2 Mai 1973, hospitalisée le 8 janvier 1975) : selles huileuses, prolapsus rectal. Test à la sueur : compresses 92. L'enquête familiale portant sur 20 personnes donne les résultats suivants : parents en bonne santé, 1 frère et une soeur en B.S. ; le grand père paternel présente une stéatorrhée depuis l'âge de 15 ans, l'A.S.P. montre des calcifications pancréatiques, test à la sueur : compresses 31 ; une cousine décédée à 27 mois à la suite d'une gastro-entérite aiguë, elle présentait une hypotrophie considérable ; les autres membres de la famille sont indemnes.

KOCH et Coll.(53, 54) rapportent le cas de 3 familles comprenant des patients adultes, atteints de pancréatite chronique calculeuse confirmée à côté des formes suspectes de lésions du pancréas , mais aussi tant chez les sujets indemnes ou atteints de pancréatite, des complications bronchopulmonaires et des valeurs électrolytiques élevées dans la sueur.

PARIS et Coll. (75, 76) rapportent une observation intéressante : un patient atteint de pancréatite chronique calculeuse a eu 2 fils présentant la même maladie, avec, pour l'un d'eux, 2 enfants (1 garçon et une fille) morts de mucoviscidose confirmée. Les parents de ces enfants avaient des réponses normales à l'épreuve de la sueur ; quant au grand père, la culture d'une biopsie cutanée et l'élévation des teneurs en sodium et en potassium des ongles seraient, selon PARIS, en faveur d'un hétérozygotisme vis-à-vis de la mucoviscidose (il faut noter cependant que jusqu'à présent, aucun procédé ne permet d'envisager de dépister les hétérozygotes: GILLY et Coll. : 28). Cette observation et les 3 autres de KOCH ont permis à PARIS d'envisager le rôle du terrain mucoviscidosique et de soulever les hypothèses suivantes :

- Génomutation : gènes sur des chromosomes différents, gènes éloignés l'un de l'autre sur des chromosomes homologues, gènes à effets différents....
- Les enfants atteints de mucoviscidose présenteraient une forme majeure d'une tare pancréatique qui ne se révèle chez leurs aînés que sous une forme mineure, les parents seraient hétérozygotes et l'affection, apparemment silencieuse, deviendrait cliniquement parlante sous l'effet de facteurs adjuvants, tel que l'alcoolisme.

PARIS pense ainsi que certaines pancréatites chroniques de l'adulte, avec troubles de la ventilation pulmonaire, pourraient correspondre à des mucoviscidoses de l'adulte. D'ailleurs récemment, PARIS (77) a pu montrer dans une série de 35 pancréatites chroniques habituelles, indemnes de toute lésion pleurale ou pulmonaire radiologiquement décelable, que seuls 3 patients étaient indemnes de perturbations des épreuves fonctionnelles respiratoires.

D'après ces observations, il paraît possible que certaines P.C.F. ne soient qu'une forme de mucoviscidose. Cependant, nos propres observations, celles de CORNET et HARDY (5, 15, 46) et l'étude du plus grand nombre des cas de la littérature, nous permettent de penser nettement qu'il s'agit de deux affections extrêmement différentes ; ceci pour les critères suivants :

- 1°) La P.C.F. se transmet selon un mode autosomique dominant alors que la mucoviscidose se transmet selon un mode autosomique récessif.
- 2°) Cliniquement, les P.C.F. se manifestent dans l'enfance et chez l'adulte jeune (âge moyen de 14 ans environ), elles se présentent sous la forme de crises douloureuses sans complications pulmonaires patentes ; alors que les mucoviscidoses apparaissent plus tôt et leur début clinique se situe presque toujours dans la première enfance, elles ont un syndrome continu et s'accompagnant toujours de complications broncho-pulmonaires.
- 3°) L'évolution est également extrêmement différente, puisque les P.C.F. ne sont pratiquement jamais mortelles, alors que la mortalité de la mucoviscidose est de l'ordre de 26 % et la cause des décès est exclusivement pulmonaire dans 87 % des cas (GILLY : 28).

- 4°) Les lésions anatomopathologiques, constituent les éléments différentiels les plus importants. La fibrose est dans la P.C.F. annulaire, alors qu'elle est disséquante dans la mucoviscidose. Les canaux sont très augmentés de calibre dans les P.C.F. et très discrètement dilatés dans la mucoviscidose. De même, les P.C.F. ont presque toutes des calcifications ou au moins un dépôt intracanalalaire, alors que ceci n'existe pas du tout dans la mucoviscidose. Enfin, il existe en permanence des lésions ganglionnaires nerveuses dans les P.C.F. (5), qui ne sont jamais retrouvées dans la mucoviscidose.
- 5°) Enfin, le test à la sueur n'a pas été pratiqué chez nos malades du fait de leur âge (adulte), de la fréquence des hétérozygotes (selon GILLY, ROBERT et Coll. : 27 , la fréquence des hétérozygotes est comprise entre 1/20 et 1/22 c'est-à-dire qu'il existe dans la population générale entre 4,5 et 5 % d'hétérozygotes pour le gène de la mucoviscidose) et parce que le test à la sueur ne peut pas être utilisé valablement pour dépister les hétérozygotes (SPROUL) * ; enfin une mucoviscidose ne peut pas être retenue chez nos malades car ils n'ont jamais présenté de manifestations de la maladie : ni troubles bronchopulmonaires, ni iléus, ni phénomènes ulcéreux. D'ailleurs, le test à la sueur a été trouvé normal dans une série de 10 cas de P.C.F. par KATTWINKEL et DI SANT AGNESE (51).

Certes, les éléments génétiques que nous avons actuellement sont faibles pour pouvoir affirmer quoique ce soit dans cette sorte d'affection. Il est permis de penser avec HARDY (46) que les relations des P.C.F. avec la mucoviscidose ne sont qu'une superposition des deux tares qui touchent un même organe, le pancréas, qui

* : SPROUL cité par GILLY (27).

souffre de l'une ou de l'autre affection ; il convient cependant de bien décrire l'une et l'autre pour ne pas les confondre rapidement.

Toutes ces notions sont encore récentes et méritent des examens et une attention soutenus. En attendant, il est d'un grand intérêt de rassembler le plus grand nombre de familles où les 2 tares coexistent, afin de pouvoir déceler des signes plus nets.

4)- Aminocidurie :

Une forme très particulière d'aminocidurie a été mise en évidence dans les familles de P.C.F. par GROSS et Coll. . Ainsi, en 1957, GROSS et COMFORT (30) constatent une élimination urinaire élevée de lysine, de cystine et d'arginine par la moitié environ des membres atteints ou indemnes de P.C.F. d'une famille comprenant 22 cas confirmés et 16 autres suspects du processus pancréatique. En 1962, GROSS, ULRICH et MAHER (35) étudient 30 sujets appartenant à 5 familles ; sur 13 malades atteints, 5 probables et 12 apparemment sains, l'excrétion urinaire de lysine et de cystine est trouvée anormalement élevée, chez respectivement 6 et 12 sujets. Ils suspectent le lien génétique entre les P.C.F. et cette aminocidurie et pensent qu'un trouble métabolique des acides aminés peut être à l'origine de la maladie. De telles associations ont été signalées dans toutes les familles décrites par GROSS et Coll.

En 1968, LOGAN et Coll. (63) étudient l'aminocidurie par chromatographie, ainsi que la clearance rénale des A.A. sur 2 groupes de malades : le premier est constitué de 5 P.C.F., le second de pancréatites non familiales en poussée. Ils trouvent, dans le premier groupe, un cas de cystinurie élevée et un cas de taurinurie et, dans le second groupe, une élimination excessive de cystine et de taurine, dans tous les cas, et de lysine dans 3 cas. Ils suggèrent que l'aminocidurie serait une conséquence des poussées évolutives de la maladie pancréatique, familiale ou non, plutôt qu'un défaut génétique.

Une hyperaminocidurie a été également notée par CAREY et Coll. (9) en 1968 et par RICCARDI et Coll. (80) en 1975.

En 1972, BERGESTROM et Coll. (3) décrivent l'histoire d'un homme et de sa fille, tous deux porteurs d'une pancréatite confirmée ; la fille de la jeune femme âgée de 10 ans est suspectée d'avoir la maladie. Les 3 malades avaient une hyperglycinurie et une hyperlysinurie qui manquaient chez les autres membres non atteints de la famille.

En 1972, CORNET et Coll. (5) essayent d'expliquer le mécanisme de l'hyperaminocidurie : ils se demandent si l'augmentation de l'élimination d'acides aminés tels la lysine ou la cystine n'est pas la traduction de l'activité de la trypsine, beaucoup plus élevée dans le plasma des malades atteints de pancréatite en poussée ; cette hyperactivité se traduirait par la dégradation des structures polypeptidiques, spécifiquement au niveau de la liaison du groupement carboxylique de la lysine et de la cystine. Dans la même année, HARDY (45) note que les sujets porteurs de P.C.F. et présentant une aminocidurie élevée, voient celle-ci

redevenir normale après dérivation pancréaticojéjunale et le rester aussi longtemps qu'ils ne souffrent plus. Cette aminoacidurie ne serait donc qu'une conséquence réversible de la maladie pancréatique, plutôt qu'une maladie congénitale du tubule rénal ou un trouble congénital du métabolisme des A.A. (GROSS : 36).

L'aminoacidurie semble d'ailleurs bien inconstante ; elle n'a pas été trouvée dans certaines familles (15, 18, 64, 69, 78, 88, 92) ; KATTWINKEL (51), sur 21 cas de P.C.F., ne trouve un taux urinaire élevé de lysine que dans 3 cas et d'histidine dans 4 cas. Elle n'a pas été retrouvée en chromatographie bidimensionnelle chez nos malades.

Cet ensemble de faits n'apporte certes pas de solution définitive ; la majorité des auteurs, en particulier HARDY (5,45) pense que l'hyperaminoacidurie serait beaucoup plus la conséquence d'un trouble métabolique pancréatique que sa cause ; quant à PARIS (76) : il apparaît toutefois que les familles présentant le double processus, pourraient être atteintes de deux maladies génétiquement différentes : l'une pancréatique, de transmission autosomique dominante et l'autre aminoacidurique, de transmission récessive complète ou incomplète. Mais quelle que soit l'interprétation retenue : anomalie secondaire à l'atteinte du pancréas ou anomalie métabolique associée mais indépendante, on peut admettre qu'elle n'est pas responsable de l'atteinte pancréatique.

5)- Augmentation de l'activité de la trypsine conjuguée sérique :

En 1968, ADHAM et Coll. (1) mettent en évidence chez 2 soeurs de la famille A, une activité trypsique élevée du sérum pouvant être liée à un déficit en une antitrypsine intervenant soit pour bloquer les sites de fixation de la trypsine au niveau des protéines porteuses circulantes, soit par erreur de la construction moléculaire de ces dernières par l'intervention du gène. La substance en cause pourrait être l'alpha-1-antitrypsine dont on connaît l'intervention en cas de déficit homozygotique dans la genèse de cirrhoses infantiles ou d'emphysèmes panlobulaires précoces et rapidement évolutifs (PARIS : 76). Mais c'est une éventualité rare et semble devoir être interprétée comme secondaire à la libération de la trypsine provoquée par les lésions du pancréas.

6)- Lithiase biliaire :

Déjà rare dans les pancréatites chroniques habituelles : MALLET-GUY : 50,3 % ; DUBARRY : 16 % ; VACHON et EVREUX : 10,6 % ; elle n'a pratiquement jamais été retrouvée à l'origine des pancréatites chroniques familiales.

7)- Alcoolisme :

SARLES (84), en discutant l'authenticité des pancréatites familiales, admet l'étiologie alcoolique comme la seule valable ; il l'admet également comme un facteur constant dans les pancréatites calculeuses. VACHON et EVREUX (23) signalent que 70 % de

leurs malades, atteints de pancréatite, buvaient plus d'un litre de vin par jour.

Dans les pancréatites chroniques familiales, l'alcool peut difficilement être incriminé, ne serait-ce qu'en raison du jeune âge de nombreux malades. SARLES (84) lui même, admet l'existence d'une forme exceptionnelle de pancréatite héréditaire, donc non alcoolique, telle que l'ont décrite COMFORT et STEINBERG. Ainsi, l'alcoolisme chronique ne peut pas expliquer les P.C.F., mais pourrait jouer un rôle favorisant ou aggravant. D'ailleurs bien que ceci nous paraît discutable, LEGER (59) se demande si l'alcoolisme est-il cause ou conséquence, par un espoir antalgique, de la maladie pancréatique. Aucun de nos malades, enfant ou adulte, ne consomme d'alcool.

** Ainsi, toutes ces étiologies ayant été écartées, il semble bien que cette maladie doive être considérée comme une pancréatite chronique familiale primitive.

D - REPARTITION GEOGRAPHIQUE

Nombre d'auteurs (GROSS : 31, KATTWINKEL : 51) insistent sur la répartition de la maladie dans la seule population blanche; pourtant, LEGER (59) rapporte le cas de 2 malades d'origine Guyanaise et de race métissée. CASTELMAN (11) signale la fréquence des pancréatites chroniques en Ouganda, où elles représenteraient la plus fréquente cause, ou conséquence, de malabsorption ; une étiologie nutritionnelle est invoquée, peut-être est-elle en partie familiale ?

E - MALFORMATIONS ASSOCIEES ?

L'artériographie de la mésentérique supérieure, pratiquée chez l'une de nos malades (cas IV-1), a révélé une sténose du tronc coeliaque suivie d'une petite dilatation fusiforme. A part cette anomalie, cette jeune fille, ainsi que tous nos autres malades, ne présentent aucune malformation.

Par ailleurs, malgré le caractère héréditaire des P.C.F., des malformations n'ont pas été particulièrement notées dans les cas de la littérature.

PATHOGENIE

La pathogénie des pancréatites chroniques, qu'elle qu'en soit l'étiologie, en dehors de celles qui reconnaissent un obstacle oddien primitif, reste très obscure ; il en est ainsi des pancréatites chroniques familiales où deux théories peuvent être évoquées : trouble de l'excrétion canalaire ou modification de la composition du suc pancréatique, auxquelles s'ajoute celle d'une affection auto-immune.

1 - TROUBLES DE L'EXCRETION : OBSTACLE ANATOMIQUE ou FONCTIONNEL

Une anomalie anatomique ou fonctionnelle de l'appareil exréteur du pancréas affectant surtout le confluent wirsungoduodéal a été incriminée. GROSS et COMFORT (31) ont avancé les premiers l'hypothèse que le caractère étiologique transmis héréditairement, consisterait en une anomalie primitive des conduits pancréatiques. Depuis, la dilatation canalaire est, pour beaucoup, l'élément prédominant (CORNET : 15), mais est-elle essentielle (PESTEL : 78) ou secondaire à l'hyperpression intracanaulaire (15) qui pourrait aller jusqu'à 40 cm d'eau et serait retrouvée dans la plupart des cas (BON : 5) ? Cette hyperpression pourrait être la conséquence d'un obstacle anatomique ou fonctionnel, congénital ou acquis. Les hypothèses sont nombreuses.

- Anomalie congénitale du wirsung :

Véritable "siphon" préoddien dans un cas (BON : 5).
GERBER (26), en procédant à une pancréatographie per opératoire, constate la présence de strictures canaliculaires alternant avec les dilatations : la lésion primaire serait une sténose canaliculaire entraînant une métaplasie épithéliale responsable d'un épaissement des sécrétions. LOGAN (63), LEGER (59) insistent sur la fréquence des anomalies du wirsung rencontrées à l'opération ou à la vérification ; mais les mêmes lésions sont rencontrées dans un grand nombre de pancréatites chroniques non familiales et sont, selon toute vraisemblance, secondaires aux lésions parenchymateuses.

- A l'inverse, GROSS et Coll. (34), sur 22 vérifications, opératoires ou nécropsiques, ne découvrent jamais de malformation des voies biliaires ou pancréatiques.

On peut appliquer cette remarque aux constatations de ROBECKEK (81) qui rapporte 3 cas de P.C.F. avec sténose hypertrophique du sphincter d'Oddi, guéris par sphinctérotomie.
Mc ELROY et Coll. (64) en rapportent deux cas avec échec de la sphinctérotomie.

L'hypothèse d'un spasme prolongé du sphincter d'Oddi est avancée par GROSS et COMFORT (31) à propos de plusieurs malades de leur famille "K", qui tous, présentaient une hyperbilirubinémie et une dilatation modérée des voies biliaires !

Il en est de même de celles de HARDY et CORNET (5, 15, 45).
Pour eux, la cause initiale ne serait pas une anomalie anatomique

du carrefour biliopancréatique. Il existe, en effet, de nombreuses observations de passage duodénal normal à la pancréatographie per-opératoire. L'étude du parenchyme pancréatique et du suc, montre une sécrétion normale ; par contre, l'excrétion est perturbée et cette notion est prouvée par la guérison obtenue par l'anastomose pancréatico-jéjunale. L'excrétion, donc la contractibilité canalaire, pourrait être sous la dépendance d'une substance neurohormonale anihilée dans certaines conditions génétiques ou par un processus toxique tel que l'alcool.

- Inversement a été évoqué le rôle éventuel d'un reflux des sécrétions bilioduodénales dans le wirsung, source d'activation in situ, mais cette hypothèse ne semble pas devoir être retenue. HICKEN et Coll. (47) montrent, sur 130 malades opérés des voies biliaires et en l'absence d'hyperpression dans la voie biliaire, l'existence d'un reflux dans le wirsung dans 70 % des cas. Ce reflux est même noté en cas d'abouchement isolé du wirsung dans le duodénum.
- Enfin, la dilatation canalaire ne semble pas secondaire à la sclérose, car il semble que dans les lésions les plus jeunes, elle domine la scène et que la sclérose ne devienne très importante qu'à un stade avancé (15).
- Quel que soit son mode d'apparition, il y a une stase canalaire qui pourrait être à l'origine des précipitations claculeuses ; l'efficacité du traitement chirurgical par pancréatico-jéjunostomie (26) ou une wirsungo-jéjunostomie avec duodéno-jéjunostomie en Y (15), ou bien par une sphinctérotomie (81) reste un

argument en faveur d'un trouble de l'écoulement par obstacle mécanique, mais ne démontre nullement que les troubles du fonctionnement du canal excréteur sont à l'origine de la lésion pancréatique.

2 - TROUBLES DE LA SECRETION : ANOMALIE DANS LA COMPOSITION DU SUC PANCREATIQUE :

Dans les pancréatites chroniques habituelles on a pu démontrer que les sténoses du sphincter d'Oddi, du wirsung et des canalicules sont des phénomènes tardifs et que l'affection se traduit au début par la présence de bouchons protéïques dans les canaux et d'une dilatation des acinis et des fins canaux, en foyers (SARLES : 84). Les sténoses des canaux périphériques apparaissent secondairement très rapidement par altération et desquamation des parois (LEGER : 56). La distribution des lésions pancréatiques en foyers est essentiellement péricanaliculaire. Le territoire situé en amont des sténoses va soit se dilater, pouvant donner naissance aux kystes intrapancréatiques ainsi qu'aux pseudokystes extrapancréatiques, soit plus souvent, s'atrophier avec foyers de nécrose et développement secondaire d'une sclérose diffuse. Pour SARLES (84), le primum movens serait une altération du suc pancréatique entraînant la formation de ces bouchons protéïques.

Sur le plan anatomique, comme sur le plan clinique, la pancréatite chronique familiale ne semble pas se différencier des autres formes de pancréatite chronique. Il est donc possible que les deux affections relèvent d'une pathogénie analogue comportant une composition anormale du suc pancréatique. La coexis-

tence de troubles du métabolisme des lipides, des A.A. et du calcium dans certaines formes de pancréatite chronique familiale, de même que les premiers résultats d'une étude entreprise par SARLES (84) parlent en faveur de cette hypothèse. L'étude du pancréas exocrine, effectuée par MORETTI et NUSSLE (69) serait en faveur d'une gêne intermittente de l'écoulement du suc pancréatique, concordant avec la théorie des bouchons protéïques, plutôt qu'avec l'hypothèse de malformations ou d'un dysfonctionnement primitifs permanents des canaux excréteurs.

3 - FACTEURS AUTO-IMMUNS :

WHITTEN et Coll. (103) suggèrent que la pancréatite chronique familiale est une maladie auto-immune, comme la thyroïdite de HASHIMOTO, bien que les recherches d'anticorps antipancréatiques aient été négatives.

LEGER et Coll. (59) citent un nouveau syndrome associant pancréatite chronique, cholangite sclérosante primitive et syndrome de GOUGEROT-SJÖGREN, retrouvé dans une fratrie. L'inhibition de la migration leucocytaire en présence d'un antigène extrait de la bile des deux sujets a fait évoquer une maladie auto-immune (WALDRAM : 102).

· ** Au total, aucune pathogénie de cette affection familiale n'est absolument satisfaisante, et le lien entre le trouble génétique et la maladie pancréatique reste inconnu. Pour CORNET et HARDY (15, 45), la ressemblance entre pancréatite chronique familiale et pancréatite chronique habituelle est telle qu'il

est difficile d'admettre des étiopathogénies différentes pour l'une ou l'autre maladie. Peut-être s'agit-il d'une pancréatite chronique d'une forme connue, avec cette particularité de s'être présentée sous une forme familiale. Ce serait son caractère original !

KATTWINKEL et Coll. (51) trouvent, dans leurs familles, chez certains membres non atteints de pancréatite chronique familiale, une diminution du volume de bicarbonate au test à la sécrétine. Ils suggèrent que dans les stades évolués, l'atteinte pancréatique est si importante qu'elle empêche la recherche du défaut primaire et que, par conséquent, il y aurait donc le plus grand intérêt de rechercher systématiquement chez les sujets asymptomatiques de la parenté touchée, puisqu'ils peuvent porter le même génotype anormal, les anomalies anatomiques ou sécrétoires non modifiées par les lésions de pancréatite qui existent chez les malades de la même fratrie.

ETUDE ANATOMIQUE

Les pancréatites chroniques familiales ne présentent pas de différences notables, sur le plan anatomopathologique, avec les pancréatites chroniques habituelles. Nous allons faire un bref rappel des lésions rencontrées dans les P.C.F., puis nous exposerons les caractéristiques des pancréatites héréditaires calculeuses et non calculeuses.

A - LES LESIONS

Dans le cas de pancréatite calculeuse et non calculeuse on rencontre les mêmes lésions, mais à des degrés variables selon la durée de l'évolution de la pancréatite.

1°) Anatomie pathologique macroscopique :

L'abord du pancréas est souvent gêné par l'existence d'une congestion locale liée à une circulation très intense des petits vaisseaux et probablement témoin de phénomènes d'irritation chronique itératifs.

L'aspect extérieur du pancréas est le plus souvent pathologique, augmenté de volume, grenu, de consistance non homogène qui, dès le palper, donne l'impression de contenir des concrétions de volume variable, les plus grosses semblent suivre le trajet éventuel du wirsung.

La distension du wirsung est habituelle, souvent appréciable à la palpation opératoire, presque toujours visible sur les clichés de wirsungographie. Le wirsung contient, soit des calculs de forme et de volume variables, soit des bouchons muqueux à un stade plus précoce. Un kyste du santorini a été noté par RICCARDI (80).

Une hypertrophie du sphincter d'Oddi a été notée [ROBECHEK (81), Mc ELROY (64)] et traitée avec succès par la sphinctérotomie (81).

Enfin, le retentissement sur les organes voisins est rare : fréquence relativement faible des troubles du transit biliaire : une sténose de la partie proximale (15, 26, 57, 70, 73) avec ralentissement de l'écoulement en amont de l'obstacle serait alors retenue ; Cette pancréatite d'"amont" ne se retrouve toutefois que dans une faible proportion de cas [(un cas sur 16 opérés dans la série de CORNET (Thèse BON : 5)]. Pas de retentissement duodénal ; par contre, le retentissement sur l'axe veineux spléno-portal a été décrit par BERGESTROM (3) et surtout par Mc ELROY (64) avec souvent une thrombose de la veine splénique et distension du réseau veineux d'amont dans le territoire des veines tubérositaires et oesophagiennes.

2°) Anatomie pathologique microscopique :

La sclérose mésenchymateuse prend le même aspect que dans la forme commune des pancréatites. Elle est dense, formée de volumineuses fibres collagènes ; sa disposition peut être systématisée : sclérose périvasculaire, péricanalaire, périlobulaire et, au maximum, périacineuse fragmentant le lobule en dissociant des groupes d'acinis ; dans d'autres cas, la sclérose est diffuse sans aucune systématisation.

Les canaux sont le plus souvent ectasiques, certaines lésions prennent une telle importance qu'on peut parler d'images kystiques ; la lumière canalaire est plus ou moins irrégulière et anfractueuse, plus rares sont les canaux étirés qui prennent un aspect serpentin. Le revêtement épithélial est souvent ulcéré, parfois métaplasique. La totalité du système canalaire est atteint à des degrés divers (BON : 5) ; ces canaux contiennent presque tous soit des calculs de volume et de forme variables, soit des bouchons muqueux à un stade plus précoce.

Le parenchyme exocrine est tantôt totalement détruit et ne subsiste que sous forme de formations pseudocanalaire, tantôt apparaît sous forme de nodules bien sertis dans la fibrose et se présente comme un parenchyme tout à fait normal. Enfin, le parenchyme endocrine est beaucoup moins touché que dans les pancréatites chroniques habituelles.

Les autres éléments de la glande :

- Lésions nerveuses [CORNET (15), LEGER (59)] , caractérisées par la densité des filets nerveux de calibre important ; rareté des cellules sympathiques, par contre la participation proprement schwannienne est très marquée.
- Lésions vasculaires, inconstantes, le plus souvent sous forme d'une endartérite des gros vaisseaux ou d'une hyalinose des petits vaisseaux.

B - PANCREATITES CALCULEUSES ET NON CALCULEUSES

1°) Les P.C.H. sans calcifications visibles radiologiquement :

Se rencontrent dans 40 % des cas ; on observe presque toujours une dilatation des canaux, une sténose interstitielle systématisée et diffuse, mais à des degrés variables selon la durée de l'évolution de la pancréatite.

Fait capital, l'histologie découvre, très souvent, une lithiase microscopique dans les canaux et canalicules alors qu'il n'existait pas de calcifications radiologiques.

2°) Les P.C.H. avec calcifications radiologiques :

La revue de la littérature portant sur 161 cas de P.C.F. confirmée les révèle dans 60 % des cas. Les calculs siègent dans le canal de wirsung et ses affluents, ils sont soit diffus et le plus souvent symétriques, soit localisés presque toujours au niveau de la tête du pancréas ; ils présenteraient une morphologie particulière : plus volumineux et mieux individualisés que dans la pancréatite habituelle (LEGER ; 59). L'histologie montre que les lésions ont progressé, que la maladie est passée à un autre stade de son évolution ; la dilatation du wirsung est devenue majeure au point de former un énorme kyste, son épithélium le plus souvent desquame par larges surfaces, il est parfois métaplasique, les canalicules dans leur ensemble sont dilatés. La sclérose est alors non seulement mutilante, mais également destructrice.

Mais, outre les calcifications, l'examen microscopique retrouve toujours la microlithiase (CORNET : 15).

C - CONCLUSION

L'étude anatomopathologique permet de tirer les conclusions suivantes :

- Rien ne distingue la P.C.F. de la forme habituelle des pancréatites chroniques de l'adulte.
- Dans la P.C.F., les lésions sont variables selon le stade évolutif de la maladie ; celles-ci s'aggravent avec l'âge des malades.
- Existence presque constante de microlithiase avec apparition progressive de calcifications; ainsi, on peut penser que les P.C.F. non calculeuses, comme les P. ch . habituelles, peuvent passer par 2 étapes : pancréatite sans calculs, évoluant secondairement vers la lithiase.

Exemple : une de nos malades (cas IV₁) alors qu'elle n'avait aucune calcification radiologique en 1971, présente actuellement une lithiase pancréatique décelable à l'A.S.P.

Ces constatations constituent un argument en faveur de l'unicité des pancréatites lithiasiques et non lithiasiques.

ETUDE CLINIQUE

Ce chapitre a un double but :

- comparer les pancréatites chroniques familiales aux formes non héréditaires de la maladie,
- dégager certains caractères spécifiques ou en faveur des pancréatites chroniques familiales.

A - SYMPTOMATOLOGIE

1)- Le syndrome douloureux :

Comme dans la forme commune des pancréatites, il constitue le symptôme principal et le plus fréquent. Il s'agit de douleurs abdominales, en crise, de type solaire, de siège sus ombilical ou épigastrique étendu en barre de l'hypochondre droit à l'hypochondre gauche, parfois prédominant à gauche, l'irradiation dorsale basse manque rarement. Elles sont calmées par une attitude antalgique évocatrice en "chien de fusil" ; le rôle déclenchant des écarts de régime, principalement alcoolique, ou d'une contrariété doit être souligné. Elles surviennent plusieurs fois par an et durent de quelques heures à quelques jours ; pour KATTWINKEL (51), la guérison spontanée est de règle en 4 à 7 jours. Les signes d'accompagnement sont fréquents : vomissements bilieux ou alimentaires, amaigrissement, météorisme abdominal et stéatorrhée. Le diagnostic n'est en général pas porté lors des premières crises et le jeune âge des sujets conduit souvent à les opérer d'appendicite, plus rarement de la vésicule biliaire.

Lors des poussées douloureuses, on peut constater une augmentation des amylases et des lipases sériques et urinaires alors qu'en dehors des crises, ces valeurs sont normales.

En l'absence de complications, ces crises sont favorablement influencées par le traitement médical associant antalgiques et anticholinergiques. Le plus souvent, on observe une rémission complète entre les crises. Chez nos malades, on signale une tolérance relative en contraste avec les calcifications massives observées radiologiquement.

2)- Amaigrissement :

Il est fréquent et alors d'autant plus caractéristique qu'il touche des enfants très jeunes, accompagné d'une fonte musculaire et d'un retard staturo-pondéral essentiellement en relation avec la restriction alimentaire imposée par la douleur (Thèse BON : 5). Entre les crises, les enfants qui ne souffrent plus, reprennent du poids et leur retard staturo-pondéral est compensé. Ces constatations vont à l'encontre des observations concernant les pancréatites non héréditaires où l'on constate un amaigrissement dans 70 % des cas (Thèse EVREUX : 23) et où le pronostic dépend pour une large part de l'arrêt de l'intoxication alcoolique. Chez nos malades, notamment les jeunes (cas IV₁ et IV₅), on note au contraire un développement staturo-pondéral tout à fait normal.

3 - Le syndrome intestinal :

Le déficit de la digestion pancréatique est lié à la jonction de deux facteurs :

- la réduction progressive de la sécrétion exocrine que traduit l'altération plus ou moins étendue du parenchyme pancréatique remplacé par la sclérose.
- Les troubles de l'excrétion représentés, surtout dans le cas de lithiase, par les obstacles canaux et caniculaires qui gênent l'écoulement du suc pancréatique dans le duodénum.

Sa traduction est à la fois clinique et biologique.

a/- Sur le plan clinique :

Il se manifeste par une diarrhée qui présente les caractères d'une stéatorrhée : selles pâteuses, luisantes, huileuses, laissant des traces sur les papiers hygiéniques ; elle apparaît souvent au cours des crises, exacerbée par un écart de régime et notamment après ingestion de graisses.

Dans les pancréatites chroniques familiales, l'insuffisance pancréatique externe est relativement rare, tout au moins au stade de début de la maladie ; GROSS (38) la note dans 20-25 % des cas. SATO (88), sur une étude de la littérature comportant 70 cas de pancréatite chronique familiale confirmée et 49 autres suspects, note une stéatorrhée dans 30 % des cas ; par contre, CRANE (16), sur une étude de la littérature comportant 87 cas confirmés et 67 cas suspects de P.C.F., ne la note que dans 15 % des cas. Chez nos malades, on note une stéatorrhée dans 2 cas : le cas III₁, présente une stéatorrhée depuis les premières manifestations douloureuses ; le cas III₃ a présenté une diarrhée intermittente, 19 ans après le début de la maladie. Enfin, l'étude des 161 cas de P.C.F. de la littérature révèle une stéatorrhée dans 47 cas, soit 29 %.

Dans les pancréatites non familiales, une stéatorrhée a été observée dans 45 % (PARIS), 30 % (LEVRAT), 41 % (VACHON : statistiques personnelles portant sur 231 pancréatites chroniques habituelles) et 61 % (Thèse EVREUX : 23)). Cette stéatorrhée réagit bien au régime + extraits pancréatiques [30 bons résultats sur 37 cas traités (23)].

Le syndrome diarrhéique est donc moins fréquent dans les pancréatites chroniques familiales que dans la forme habituelle des pancréatites, du moins pendant les premières années ; c'est une manifestation tardive qui survient généralement 8 à 10 ans après les premières manifestations douloureuses ; aux stades avancés de la maladie, les résultats tendent à se rapprocher de ceux observés dans les pancréatites chroniques non héréditaires.

b/- Sur le plan biologique :

On utilise les mêmes méthodes que pour les pancréatites chroniques habituelles :

α)- Les méthodes indirectes : mettent en évidence la maldigestion des graisses ; elles comportent essentiellement :

- La recherche des graisses dans les selles et surtout leur dosage pondéral sur 3 jours : méthode à la fois simple et fidèle ; on parle de stéatorrhée lorsqu'on trouve plus de 5 grammes de graisses dans les selles de 24 heures.
- Les tests de tolérance digestive (test de WEST, de TREMOLIERES, ...) sont actuellement pratiquement abandonnés.
- L'épreuve à la trioléïne et à l'acide oléique marqués : méthode assez sensible, mais de réalisation délicate ; elle a

été pratiquée chez l'un de nos malades (cas III₁) et a montré :

- . trioléïne : selles = 16 % (taux normal $\leq$ 5 %)
- . acide oléique : selles = 40 %.

2) - Les méthodes directes :

- L'élévation de l'amylase dans le sang et dans les urines peut être observée au cours des poussées évolutives de la pancréatite chronique. Cependant, un résultat négatif ne peut faire éliminer ce diagnostic.
- Le test à la sécrétine et à la pancréozymine : constitue le moyen le plus sûr pour explorer la valeur fonctionnelle du pancréas exocrine.

La stimulation par la sécrétine permet d'explorer la sécrétion hydrocarbonatée du pancréas. Ce test est doté d'une bonne sensibilité et d'une bonne fidélité ; il a permis de réaliser d'indiscutables progrès dans l'approche du diagnostic des maladies du pancréas (DESCOS : 21).

La stimulation par la pancréozymine permet d'étudier la sécrétion enzymatique ; elle complète de façon utile les informations apportées par le test à la sécrétine.

Le tubage pancréatique a été pratiqué chez 2 de nos malades (cas III₃ et IV₁) ; il a montré un déficit des fonctions exocrines du pancréas.

4 - Les troubles de la glycorégulation :

Ils sont connus depuis longtemps et peuvent se manifester :

- soit par un diabète clinique avec glycosurie permanente,
- soit par un diabète latent qui comprend 2 groupes :
 - . l'un caractérisé par une élévation anormale de la flèche glycémique maxima associée dans la majorité des cas à l'élévation de la glycémie de base et à un allongement de la courbe au-delà de sa durée physiologique.
 - . l'autre, la courbe d'hyperglycémie provoquée étant normale, l'hypoinsulinisme étant décelé par la courbe d'insulinémie provoquée.

* Dans les pancréatites non héréditaires :

La lecture des statistiques montre des résultats assez divers : LEVRAT : 45 % ; PARIS : 45 % ; VACHON, dans une statistique globale portant sur 231 cas de pancréatite chronique calculeuse (125) et non calculeuse (106) note un diabète clinique dans 59 cas dont 15 post-opératoires et un diabète latent dans 57 cas. Dans la thèse d'EVREUX (23), VACHON note un diabète dans environ 62 % des cas de pancréatite calculeuse ou non et dans 73,6 % des cas de pancréatite calculeuse ; diabète clinique dans 25,5 % contre 36,5 % de diabète latent, les diabètes apparus chez des malades qui ont subi une exérèse ont été noté dans 19 % contre 81 % de diabètes spontanés. Très généralement, le diabète se déclare comme une complication tardive, survenant en moyenne au bout de 5 à 7 ans d'évolution (LEVRAT : 61, 62 ; VACHON : 98); son intensité est habituellement moyenne et dans des proportions sensiblement voisines, il est possible de l'équilibrer par le

seul régime ou par l'association de la restriction hydrocarbonée à une médication hypoglycémiante orale, ou par une insulinothérapie à dose modérée, en moyenne 20 à 40 unités par jour.

* Dans les pancréatites chroniques familiales

Les troubles de la glycorégulation s'avèrent beaucoup moins fréquents : 20 à 30 % des cas (16, 38, 51, 88). L'étude des cas de la littérature révèle 59 diabètes sur 161 P.C.F. soit 36,6 %, sur lesquels on compte 37 cas de diabète clinique ou patent (63 %) et 22 cas de diabète latent (37 %) ; un diabète insulindépendant a été noté dans 6 cas sur 59, soit 10 % environ (3, 32, 64, 78, 103) ; le diabète est spontané dans 55 cas et post-opératoire dans 4 cas (1, 1 bis, 3, 16), les 2/3 de ces troubles surviennent sur pancréatite calculeuse. Le délai d'apparition du diabète, après les premières manifestations douloureuses, se répartit dans 45 cas de la façon suivante :

Délai d'apparition	Diabète patent	Diabète latent	Total	%
0 - 10 ans	5 cas	6 cas	11	24,5
10 - 20 ans	9 cas	9 cas	18	40
20 - 30 ans	8 cas	3 cas	11	24,5
30 ans et +	3 cas	2 cas	5	11

Dans notre famille on note 2 cas de diabète clinique :

- Cas III₃ : diabète insulindépendant apparu à 37 ans, environ 18 ans après les premières manifestations douloureuses.

- Cas III₆ : diabète équilibré par régime et sulfamides hypoglycémiants apparu à 32 ans, environ 18 ans après le début de la maladie.

* 2 autres cas de diabète latent :

- Cas III₁ : diabète dépisté à 37 ans, environ 12 ans après le début de la maladie.

- Cas IV₁ : diabète dépisté à 23 ans, environ 10 ans après le début de la maladie.

Ainsi, dans les pancréatites chroniques familiales, les troubles de la glycorégulation sont relativement rares, surtout au stade de début de la maladie ; ils n'apparaissent qu'au terme d'une évolution assez longue de 15 à 20 ans et parfois davantage. L'âge moyen où cet état pathologique est découvert est de 35 ans environ (MORETTI : 69); dans notre famille, l'âge moyen est de 32 ans. Ce diabète est le plus souvent modéré, son évolution paraît être liée à celle de la pancréatite ; comme dans la forme commune, mais dans une proportion beaucoup moins importante, les résections pancréatiques peuvent se compliquer d'un diabète post-opératoire (cf. traitement).

5 - Les complications :

1°) L'ictère :

Fréquent au cours des pancréatites non héréditaires ; il s'agit soit d'un ictère rétionnel prolongé (11,7 % : EVREUX-23) imposant l'intervention, soit d'un ictère passager [28 % : (23)] dans le décours d'une crise douloureuse. La littérature l'apprécie assez diversement : LEVRAT : 20 % , PARIS : 22 % , CROISILLE : 28 % , VACHON (Thèse EVREUX) : 39,7 %.

Dans les pancréatites chroniques familiales, l'ictère par compression de la voie biliaire principale paraît beaucoup moins fréquent ; la revue de la littérature ne révèle que 13 cas sur 161 soit 8 % des cas (5, 13, 31, 34, 63, 69, 78, 81). Ceci représente une des caractéristiques des formes héréditaires et contraste avec le nombre élevé de cholécystectomies isolées pratiquées de façon intempestive, en dehors de toute anomalie de l'arbre biliaire, chez les sujets atteints de pancréatite chronique familiale. Dans notre famille, les manifestations ictériques ont été notées dans un seul cas : cas III₃ : a présenté à 2 reprises, un épisode ictérique spontanément résolutif.

Il s'agit d'un ictère fugace, incomplet, apparaissant au moment ou au décours de la crise, pouvant parfois évoquer l'ictère de la lithiase cholédocienne mais dont il se distingue par l'absence habituelle de frissons et de clochers fébriles caractéristiques de l'ictère angiocholitique.

2°) Les formations kystiques :

Il s'agit le plus souvent de pseudokystes nécrotiques qui siègent en général au niveau de la tête du pancréas ; communiquant ou non avec les canaux, ils demeurent enclos à l'intérieur de la glande ou peuvent s'extérioriser. Leur expression clinique est variable ; la plus caractéristique est l'apparition d'une masse abdominale palpable dans le décours d'une longue crise douloureuse. Un ictère, un épanchement pleural, une hémorragie digestive, une dilatation du cadre duodénal, un refoulement de la petite courbure peuvent, par la compression qu'ils provoquent, les accompagner.

Dans les pancréatites chroniques habituelles, les formations kystiques sont relativement fréquentes : EVREUX (23) : 22,4 %, GUILLEMIN et VACHON (44) : 15 %, VACHON dans une statistique globale du service, portant sur 231 cas de pancréatite chronique : 18 %.

Dans les pancréatites chroniques familiales, les pseudokystes présentent les mêmes caractéristiques que dans la forme commune ; cependant, ils y sont beaucoup moins fréquents : l'étude des cas de la littérature retrouve 18 pseudokystes sur 161 pancréatites chroniques familiales, soit 11 % (1 bis, 5, 13, 16, 18, 31, 32, 34, 51, 63, 64, 69, 75) ; SATO (88) retrouve les mêmes chiffres ; par contre, CRANE (16) ne les note que dans 5 % des cas. Aucun de nos malades n'a présenté de pseudokystes.

3°) Les complications séreuses :

Se traduisent par des épanchements pleuraux et péritonéaux sérohéorragiques, parfois massifs, survenant souvent chez l'enfant et pouvant réaliser des accidents dramatiques.

a/- Les épanchements pleuraux :

* Dans les pancréatites non héréditaires

Les épanchements pleuraux sont peu fréquents : 5 % des cas dans la statistique globale de VACHON portant sur 178 cas de pancréatite chronique (Thèse d'EVREUX : 23) ; ils apparaissent en règle au cours de l'évolution mais peuvent représenter une manifestation révélatrice de l'affection. Nettement plus fréquents à gauche (70 %), ils peuvent être aussi droits ou bilatéraux.

Souvent brunâtres, hémorragiques à la ponction, ils sont en règle abondants. La recherche de l'amylase dans le liquide pleural montrera des taux 10 à 20 fois supérieurs aux taux sériques. Ces épanchements s'observent avec une particulière fréquence dans les pseudokystes nécrotiques et dans les pancréatites aiguës et les poussées aiguës au cours des pancréatites chroniques récidivantes (VACHON et Coll. : 23, 95, 96). Ils peuvent relever de la propagation lymphatique à la plèvre ou d'une migration d'un pseudokyste dans le médiastin ; ils doivent aussi évoquer la fistule pancréaticopleurale dont l'injection de produit radio-opaque dans la plèvre peut montrer l'existence ou inversement par opacification rétrograde du canal de wirsung par cathétérisme oddien.

* Dans les pancréatites chroniques familiales

Les épanchements pleuraux présentent les mêmes caractéristiques que dans les pancréatites chroniques non héréditaires. S'ils surviennent chez l'enfant, ils se présentent avec un tableau dramatique, souvent inaugural, récidivant mal toléré et imposant souvent la pleurectomie (Thèse BON : 5). Par ailleurs, CORNET et Coll. (5, 15) en ont noté l'assèchement spontané et définitif, 5 jours après drainage du wirsung. L'étude des cas de la littérature en révèle 16 cas sur 161, soit 10 % (1, 5, 13, 31, 64, 69, 73, 89, 92) ; l'âge moyen d'apparition est de 15 ans environ, on note une pleurésie gauche dans 10 cas, une pleurésie bilatérale dans 4 cas et une pleurésie droite dans 2 cas. Aucun de nos malades n'a présenté de complications sérieuses.

b/- Les épanchements péritonéaux :

Au cours des pancréatites chroniques familiales, les ascites sont nettement plus rares et présentent les mêmes caractéristiques que les épanchements pleuraux ; elles sont hémorragiques, abondantes, récidivantes et leur assèchement nécessite des ponctions répétées. Si, comme pour les pleurésies, elles peuvent relever d'une inflammation de voisinage ou d'une fistule elles peuvent aussi traduire un blocage lymphatique et revêtir alors l'aspect de l'ascite chyleuse. L'étude des cas de la littérature en révèle 10 cas sur 161, soit 6 % (1, 5, 31, 34, 64, 69, 89) ; elles ont été associées à une pleurésie dans 5 cas (1, 5, 31, 64, 69).

Les complications séreuses sont donc plus fréquentes dans les formes familiales.

L'association entre pleurésie et ascite traduirait une pancréatite aiguë hémorragique ou un carcinome (BATSON : 2).

4°) L'hypertension portale :

Elle revêt le plus souvent le type de l'H.T.P. segmentaire par compression ou par thrombose de la veine splénique ou du confluent splénomésentérique et se manifeste souvent par une hématé-mèse ; les meloenas isolés sont plus rares, ils succèdent le plus souvent à une hématé-mèse. Ces hémorragies sont souvent abondantes et, dans quelques cas, elles peuvent être mortelles (BON : 5 , Mc ELROY : 64). La revue de la littérature permet de retrouver une hémorragie digestive dans 10 cas sur 161, soit 6,5 % (31, 34, 64, 80, 92). Aucun de nos malades n'a présenté d'hémorragie digestive.

A titre de comparaison, la fréquence moyenne des hémorragies digestives observées au cours des pancréatites chroniques non familiales paraît un peu plus élevée ; elle est cependant diversement appréciée : MALLET-GUY : 1,7 % , LEVRAT : 11,5 % , VACHON et EVREUX : 7,8 %. La statistique globale du service du Professeur VACHON, portant sur 231 cas de pancréatite chronique, permet de noter une hémorragie digestive, haute ou basse, dans 39 cas, soit 12,1 %.

5°) La cancérisation

Rare dans la forme commune, VACHON, dans la thèse d'EVREUX (23), ne fait état que de 2 cancers sur 178 cas de pancréatite chronique, soit 1,1 %. Dans la thèse de CROISILLE (17), il existe 2 cancers sur 50 lithiases pancréatiques, soit 4 %.

Dans les pancréatites chroniques familiales, la cancérisation reste une complication assez rare ; l'étude des cas de la littérature où un cancer du pancréas a succédé à une pancréatite familiale certaine, permet de retenir 3 cas sur 161, soit environ 2 % :

- Observation rapportée par GROSS (31) :

Homme atteint de P.C.F. calculeuse ; il souffre depuis l'âge de 20 ans. A 52 ans, décès à la suite d'un ictère avec hémorragie digestive ; l'autopsie révèle un cancer du pancréas d'origine canalaire.

- Observation rapportée par GROSS (34) :

Homme atteint de P.C.F. calculeuse, il souffre depuis l'enfance. A 47 ans il subit une gastro-jéjunostomie pour

hématémèse mais il meurt quelques temps après et l'autopsie met en évidence un carcinome de la tête du pancréas, avec métastases duodénales.

- Observation rapportée par RICCARDI (80)

Homme atteint de P.C.F. calculeuse, une laparotomie, pratiquée à 47 ans, met en évidence un cancer du pancréas ; décès par hématémèse 9 mois plus tard.

Si on tient compte également des cas où le diagnostic de pancréatite n'est que probable, on trouve au moins 10 cancers sur 316 cas, soit environ 3,2 % (11, 18, 31, 34, 63, 80). Mais on pense que la cancérisation, au cours des P.C.F., est plus fréquente que ne le prouve cette statistique et ceci à cause du jeune âge des cas rapportés dans la littérature, du recul insuffisant, d'autant plus que la cancérisation reste une manifestation tardive de la maladie (50 ans en moyenne). D'ailleurs, LEGER (59) pense que, indépendamment de tout facteur familial, la lithiase semble être un facteur prédisposant au néoplasme ; dans les pancréatites chroniques familiales, la lithiase est plus fréquente, le risque de dégénérescence néoplasique pourrait donc y être plus grand.

6°) Autres complications :

Les autres complications observées dans la forme commune des pancréatites : sténoses duodénales (VACHON et GUILLEMIN : 97) et complications artérielles : artérite des membres inférieurs ou coronarite (SAMBIN : 83) n'ont pas été retrouvées chez nos malades ni chez les autres membres atteints de pancréatite dans les familles de la littérature.

B - CALCIFICATIONS RADIOLOGIQUES

L'existence de calcifications radiologiquement visibles sur les clichés sans préparation signe la pancréatite chronique calculeuse

Dans les pancréatites chroniques familiales, les calculs siègent dans le canal de wirsung et ses affluents, ils sont soit diffus et le plus souvent symétriques, soit localisés presque toujours au niveau de la tête du pancréas ; les calcifications présenteraient une morphologie particulière : plus volumineuses et mieux individualisées que dans les pancréatites chroniques habituelles (LEGER : 59). L'étude des cas de la littérature montre des calcifications dans 96 cas sur 161, soit 60 % (voir tableau). CRANE (16), sur une étude de la littérature comportant 87 cas de pancréatite chronique familiale confirmée et 67 cas probables, les note dans 35 %, GROSS (38) : 40 % et SATO (88), sur une étude de la littérature comportant 70 cas de pancréatite chronique familiale certaine et 49 autres probables, note une lithiase pancréatique dans 66 % des cas. Quatre sur cinq de nos malades présentent une lithiase pancréatique ; la jeune fille (cas IV₁), âgée de 23 ans, présente déjà de grosses calcifications, plus claires au centre qu'à la périphérie ; elles suivent le trajet du wirsung et prédominent au niveau de la tête du pancréas.

Dans les pancréatites chroniques non héréditaires, la fréquence des calcifications est variable selon les auteurs : LEGER (55) : 65 % , LEVRAT (60) : 25 % , MALLET-GUY (65) : 9 %, VACHON et EVREUX (23) : 74 % ; la statistique globale du service

du Professeur VACHON portant sur 231 pancréatites chroniques, montre une lithiasie dans 125 cas, soit 54 %. Ces différences s'expliquent surtout par la rigueur des critères que certains auteurs (23) avaient retenu concernant les pancréatites sans lithiasie.

Les calcifications sont donc plus fréquentes dans les formes héréditaires où elles apparaissent le plus souvent chez l'adulte jeune, malgré une évolution déjà longue de 15 à 20 ans voire même plus tard après les premières manifestations douloureuses ; plus rares sont les apparitions précoces : 6 cas sur 161 avant l'âge de 15 ans : KATTWINKEL (51) : 3 cas, CORNET et HARDY (5) : 3 cas ; beaucoup plus rares sont les apparitions tardives : 1 cas sur 161, 50 ans après le début des douleurs : DAVIDSON (18). Ainsi, le délai d'apparition des calcifications, après les premières manifestations douloureuses, se répartit dans 50 cas de pancréatite chronique familiale calculeuse de la littérature, de la façon suivante :

Délai apparition	Calcific.	%
0 - 10 ans	9 cas	18
10 - 20 ans	20 cas	40
20 - 30 ans	15 cas	30
30 ans et +	6 cas	12

Enfin, l'existence des calcifications n'est souvent pas proportionnelle au degré de gravité de la maladie (5) et la disparition de certaines d'entre elles après les interventions de drainage a été notée par GERBER (26) et ROBECKEK (81).

Tableau récapitulatif où sont résumés
les principaux signes cliniques et complications
observés au cours des P.C.F. de la littérature

Auteurs	Panor. confir.	Calci- ficat.	Stéato- rrhée	Diabète	Ictère	Pseudo kyste	C. séreuses		Hémorr. digest.	Cancer	Cas opérés	Décès
							Pleu- rales	Péri- ton.				
COMFORT et STEINBERG	4	4	1	2	2	1	1	-	-	-	3	-
ROSS et [C	3	3	1	1	1	1	-	-	-	-	2	-
COMFORT-1957 [K	6	5	3	3	2	1	3	1	-	1	5	1
ROSS (1958)	2	2	1	1	-	1	-	-	1	-	1	-
ROSS & ULRICH	6	4	2	1	1	1	-	1	3	1	2	2
ERBER et Coll.	2	1	-	-	-	-	-	-	-	-	2	-
BOBECHEK	5	4	1	-	1	-	-	-	-	-	4	-
DAVIDSON et Coll.	6	6	3	4	-	1	-	-	-	?	3	-
DHAM et Coll.	5	4	3	2	-	-	1	1	-	-	2	-
DOGAN et Coll.	5	2	?	3	1	1	-	-	-	?	3	-
MAREY & FITZGERALD	3	-	1	-	-	-	-	-	-	-	2	-
MITTEN et Coll.	2	1	?	2	-	-	-	-	-	-	1	-
MANN et RUBIN	3	2	3	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MARIS et Coll.	3	3	1	2	-	1	-	-	-	-	1	-
MORNET et Coll.	18	8	8	-	2	4	4	2	-	-	14	1
MASH	3	3	3	-	-	-	1	-	-	-	-	-
MORETTI & NUSSLE	6	1	3	6	1	1	1	1	-	-	3	-
MESTEL et Coll.	3	3	2	2	1	-	-	-	-	-	-	-
de ELROY et Coll.	10	6	3	6	-	1	2	3	3	-	8	2
MERGESTROM & Coll.	2	2	-	2	-	-	-	-	-	-	2	1
MURO et Coll.	4	3	?	2	-	-	1	1	-	-	1	-
MATTWINKEL et Coll.	[W 9	7	?	4	-	1	-	-	-	?	-	-
	[T 12	6	?	5	-	-	-	-	-	-	-	-
	[V 9	4	?	1	-	-	-	-	-	-	4	-
MURANE et Coll.	3	2	2	1	-	1	-	-	-	-	3	1
MOTT et Coll.	4	-	4	-	-	-	-	-	-	-	-	-
MPEL	3	1	-	1	-	2	-	-	-	-	2	-
MATO et Coll.	3	3	?	2	-	-	-	-	-	-	3	-
MIBERT et Coll.	9	1	?	1	-	-	2	-	1	-	3	-
MICCARDI et Coll.	4	1	?	1	-	-	-	-	2	1	3	1
MACHON	4	4	2	4	1	-	-	-	-	-	-	-
	161	96	47	59	13	18	16	10	10	3	75	9

EVOLUTION & TRAITEMENT

A - MODALITES EVOLUTIVES =====

Il est classique de qualifier l'évolution des pancréatites chroniques de capricieuse, d'irrégulière, d'imprévisible ; c'est une maladie au long cours, spontanément incurable qui évolue vers la destruction de la glande mais dans laquelle on peut observer de longues stabilisations.

Dans les premières années, la douleur constitue le symptôme essentiel auquel s'ajoutent, plus ou moins précocément mais plus souvent après 5 à 6 ans, diabète et stéatorrhée ; la survenue de complications, en particulier pseudokyste, hémorragie digestive, ictère et aggravation du syndrome douloureux peuvent imposer une intervention chirurgicale dans environ 40 à 60 % des cas (LEVRAT : 62 ; VACHON et EVREUX : 23). Enfin, VACHON, dans la thèse d'EVREUX (23), mentionne que le taux de mortalité globale chez les malades opérés ou non, atteint 23,5 % dont 14 % certainement imputables à l'affection pancréatique.

La pancréatite chronique familiale, en dehors de quelques particularités, diffère peu de la forme habituelle des pancréatites chroniques et l'on peut observer des formes de gravité variables : souvent (60 %), crises douloureuses espacées avec conservation de l'état général ou fléchissement du poids au moment des crises avec retour à la normale dans l'intervalle de celles-ci, le développement staturo-pondéral n'est généralement pas perturbé.

Dans d'autres cas au contraire (40 %), les crises douloureuses se répètent fréquemment et s'accompagnent alors d'une altération plus sévère de l'état général avec amaigrissement important et des complications précoces peuvent apparaître, en particulier : épanchements pleuraux ou pseudokystes imposant l'intervention chirurgicale.

L'évolution globale de la pancréatite chronique familiale se fait souvent vers la diminution de la fréquence et de l'intensité des crises douloureuses ; dans notre famille, les malades (cas III₁ - III₃ - III₇) porteurs d'une pancréatite ancienne souffrent moins que ceux dont l'atteinte est récente (cas IV₁ - IV₆) ; SIBERT (92) signale même que ses malades cessent de souffrir à partir de 40 ans (2 cas sur 8). VACHON, dans la thèse de EVREUX portant sur 178 pancréatites chroniques habituelles, mentionne cependant la possibilité d'amélioration ou de disparition spontanée des douleurs, en particulier chez les sujets observant un sevrage alcoolique complet ; cette amélioration fonctionnelle, d'ailleurs inconstante, a été attribuée par LEVRAT (61, 62) à la diminution de la sécrétion pancréatique par la destruction des acinis. Par ailleurs, l'évolution peut être émaillée par la survenue de certaines complications tels que diabète et diarrhée graisseuse qui surviennent en général beaucoup plus tard que dans la forme commune des pancréatites.

Le pronostic, contrairement à la forme commune où il dépend essentiellement du sevrage alcoolique, serait assez favorable (5, 15, 45, 51, 59, 78, 81, 88, 92). Pour KATTWINKEL et Coll. (51), l'espérance de vie est normale.

B - TRAITEMENT =====

Dans l'état actuel de nos connaissances, le traitement de la pancréatite chronique familiale diffère peu de celui des pancréatites chroniques habituelles.

Chez l'enfant, KATTWINKEL et DI SANT AGNESE (51) préconisent le traitement médical, réservant la chirurgie aux seuls pseudokystes pancréatiques. Mis à part le cas de l'enfant, beaucoup d'auteurs sont en faveur d'un traitement chirurgical pour éviter les poussées à répétition et la destruction progressive de la glande, chez des malades habituellement jeunes.

I) Traitement médical : =====

En cas de poussées aiguës, c'est le traitement habituel des pancréatites aiguës : diète, aspiration gastrique, antalgiques et antispasmodiques et dans certains cas, antienzymes, antibiotiques et corticoïdes.

Entre les crises, le traitement comporte essentiellement un régime pauvre en graisses avec suppression totale des boissons alcoolisées ; il vise à corriger un déficit pancréatique externe par les extraits pancréatiques et, éventuellement, à équilibrer un diabète, le plus souvent par un régime pauvre en hydrates de carbone ; selon le cas, on a recours aux hypoglycémiants oraux voire même à l'insuline. Enfin, chez certains malades qui présentent un terrain psychique particulier, un traitement thymoanaleptique et surtout sédatif peut être bénéfique.

Tous nos malades bénéficient du seul traitement médical, leur état est satisfaisant et la durée de surveillance dont nous

disposons depuis l'apparition des premières crises est de : 32 ans pour le cas III₆ , 25 ans pour les cas III₁ et III₃ et 10 ans pour le cas IV₁ ; les cas III₁ et IV₁ sont bien équilibrés par les extraits pancréatiques et un régime pauvre en sucre, le cas III₆ est équilibré par un régime pauvre en hydrates de carbone et les sulfamides hypoglycémiants et le cas III₃ est bien équilibré par l'insuline. Aucun de nos malades ne consomme d'alcool ; certes, certains d'entre-eux présentent très rarement et surtout en cas d'ingestion de graisses ou à l'occasion d'une contrariété, quelques douleurs abdominales parfois associées à des épisodes diarrhéïques, mais qui réagissent bien aux antalgiques banaux et aux extraits pancréatiques ; une exception est représentée par la survenue chez notre jeune malade (cas IV₁) d'une crise douloureuse intense en mai 1976, probablement déclenchée par une contrariété.

Dans la série de KATTWINKEL (51) qui comporte 30 cas de pancréatite chronique familiale confirmée et 51 autres cas suspects, l'intervention n'a été pratiquée que chez 4 malades, tous les autres ont été traités médicalement.

Enfin, l'étude des 161 cas de pancréatite chronique familiale de la littérature, montre que 60 % des malades atteints de pancréatite confirmée bénéficient du seul traitement médical ; leur état général est satisfaisant et le développement staturo-pondéral, quand il s'agit d'enfants, est normal. Dans ce groupe on note 4 décès sur 86, soit environ 4,5 % :

- Dans un cas (GROSS : 34), il s'agit d'un éthylique connu qui se plaint de douleurs abdominales depuis l'enfance. A 26 ans il subit une laparotomie qui met en évidence des lésions de pancréatite hémorragique. Il meurt à 29 ans à l'occasion d'une

hématémèse ; l'autopsie révèle des lésions associées de pancréatite aiguë et de pancréatite chronique avec fibrose et abcès de type miliaire.

- Dans 3 cas, il s'agit d'un cancer du pancréas (GROSS : 31, 34 ; RICCARDI : 80) ; le décès est survenu entre 47 et 52 ans, au cours d'une hémorragie digestive. Les 3 malades avaient subi auparavant une laparotomie, dont une terminée par gastro-jéjunostomie (GROSS : 33) un an environ avant le décès.

II) Traitement chirurgical :

a/- Notions générales :

Les raisons d'opérer un malade atteint de pancréatite sont représentées par l'intensité et la persistance du symptôme douloureux après échec du traitement médical ou par l'apparition de complications en particulier : pseudokystes, pleurésies intarissables, hémorragies digestives, ictère...

Malgré le caractère héréditaire de la maladie qui conduirait théoriquement à intervenir de façon quasi systématique chez tous les malades d'une même famille pour lesquels le diagnostic ne fait aucun doute, l'intervention ne doit jamais être systématique et ne doit pas être trop précoce ; en effet, CORNET et Coll. (5) signalent que la qualité du résultat est souvent fonction du degré d'évolution de la maladie et que les chances de succès paraissent en effet proportionnelles au degré de dilatation canalaire : plus celle-ci est importante meilleur est, semble t-il, le résultat opératoire. Quoiqu'il en soit, il n'est pas possible de proposer un âge optimun d'intervention, les paramètres sont très

variables d'un malade à l'autre : certains souffrent très tôt, d'autres présentent des complications très précoces, d'autres enfin ont une maladie manifestement peu évolutive ; il s'agit donc d'adapter à chaque cas les décisions chirurgicales en sachant retarder au maximum l'intervention (5). L'étude des 161 Pancréatites familiales confirmées de la littérature montre que l'âge de l'intervention s'échelonne d'une façon à peu près homogène entre 10 et 30 ans ; le plus jeune a été opéré à 11 mois (RICCARDI : 80), le plus vieux à 55 ans (PARIS : 75); on trouve environ 15 malades sur 75 opérés avant l'âge de 10 ans (1 bis, 5, 16, 26, 64, 80, 81, 92). L'âge moyen des 14 opérés par l'équipe de CORNET (5) est de 14 ans, 8 sur 14 ont été opérés avant 10 ans.

Le caractère primitif de l'affection pancréatique doit faire rejeter toute tentative d'intervention sur des organes extrapancréatiques souvent accusés à tort d'être à l'origine du syndrome douloureux ; en effet, les explorations per-opératoires telle la radiomanométrie biliaire, pratiquées chez les 14 malades opérés par l'équipe de CORNET (5), n'ont jamais retrouvé une quelconque anomalie des voies biliaires. D'ailleurs, cette notion est controversée par la fréquence relative de malades de la littérature souvent jeunes et dont l'atteinte pancréatique n'était pas encore confirmée, opérés d'appendicite ou de la vésicule biliaire; ceci se voyant surtout chez les premiers membres atteints au sein d'une parenté, pour lesquels le diagnostic de pancréatite n'a pas encore été évoqué.

2/- Types et choix des interventions pratiquées dans les P.C.F.

Le chirurgien ne prendra sa décision qu'à ventre ouvert après un bilan complet des lésions : inspection, palpation, examen de la pièce et surtout après pancréatographie per-opératoire.

Aucun de nos malades n'a subi d'intervention chirurgicale ; notre étude se base donc sur l'étude des cas de la littérature comportant 161 cas de pancréatite familiale confirmée : sur un total de 75 malades, soit 46 %, ayant subi 108 interventions abdominales, on retient 66, soit 40 %, chez lesquels ont été pratiquées 76 interventions à visée pancréatique. Les techniques utilisées sont les suivantes (cf. tableau) :

a) Les interventions d'exérèse :

Pratiquées dans 21 cas sur 76, soit environ 26 % ; donc beaucoup moins fréquentes que dans les formes habituelles où dans la statistique du service du Professeur VACHON (Cf. fréquence comparée dans le chapitre suivant) elles atteignent 68 %. 5 fois ces interventions sont associées à une sphinctérotomie ; elles sont réparties de la façon suivante :

- Exérèses non précisées : 6 cas (1, 51).
- Pancréatectomies gauches : 11 cas (1 bis, 5, 16, 63, 103) ; elles sont terminées presque toujours (9 cas) par une anastomose pancréatico-jéjunale et associées dans 5 cas à une splénectomie.
- Duodéno pancréatectomies céphaliques : 2 cas (3, 64).
- Pancréatectomies totales : 2 cas (1 bis, 103), dans les 2 cas, elles sont consécutives à une pancréatectomie gauche.

b)- Les interventions de drainage :

25 cas sur 76, soit 33 % contre 14 % dans les pancréatites habituelles (statistique personnelle : VACHON), elles sont associées 5 fois à une cholécystectomie et une seule fois à une sphinctérotomie, leurs indications essentielles sont les pseudokystes et la dilatation du wirsung constatée à la pancréatographie ; on en distingue :

- Pancréatico-jéjunostomies : particulièrement fréquentes : 17 cas sur 76, soit 22 % (3, 5, 18, 26, 88) contre 8 % environ dans les pancréatites habituelles ; ceci en dehors de toutes celles effectuées lors des interventions de drainage.
- Kysto-anastomose : 8 cas (1 bis, 5, 16, 18, 32, 62, 80).

c)- Autres interventions à visée pancréatique :

- Sphinctérotomies : 16 cas sur 76, soit 21 % (3, 9, 16, 18, 31, 64, 80, 81, 92) contre environ 2 % dans les pancréatites habituelles ; elles sont associées 5 fois à une cholécystectomie . Si on tient compte des autres types d'intervention où une sphinctérotomie a été associée, on trouve au total 22 sphinctérotomies, soit environ 27 %.
- Splanchnicectomies : 4 cas sur 76, soit 5,5 % (1 bis, 81, 89, 92) contre 9 % dans les pancréatites hébituelles ; elles sont associées une seule fois à une cholécystectomie.
- Interventions sur la veine splénique et ses affluents : 2 cas (McELROY : 64).

- Interventions de dérivation : biliaires : 3 cas (63, 75, 92)
et gastriques : 1 cas (GROSS : 34). Au total : 4 interventions de dérivation, soit 5,5 %.

d)- Interventions diverses :

- Laparotomies exploratrices : ont été pratiquées 21 fois chez 75 malades ; donc assez fréquentes et réalisées surtout chez des enfants ou des adultes jeunes, souvent les premiers atteints au sein d'une parenté et chez lesquels le diagnostic de pancréatite n'a pas encore été évoqué ; ces interventions ont pu montrer des lésions de pancréatite aiguë dans 3 cas (16, 92), un kyste du pancréas dans un cas (CORNET et Coll.: (5), un abcès de la tête du pancréas dans un cas (SIBERT : 92), un cancer du pancréas dans un cas ayant entraîné la mort du malade 9 mois plus tard (RICCARDI : 80) et enfin, une thrombose de la veine porte dans un cas (Mc ELROY : 64).
- Cholécystectomies isolées : 11 cas.

** A titre comparatif ; SATO (88), sur une étude de la littérature comportant 70 cas de pancréatite chronique familiale confirmée et 49 autres suspects, trouve une pancréatico-jéjunostomie dans 10 cas, une sphinctérotomie dans 7 cas, une exérèse pancréatique dans 4 cas, une opération sur les voies biliaires dans 4 cas et autres types d'intervention dans 3 cas.

3)- Fréquence comparée des interventions dans les pancréatites chroniques familiales et pancréatites chroniques habituelles:

Dans les pancréatites chroniques habituelles, le pourcentage des malades opérés est variable d'un auteur à l'autre :
LEVRAT (61,62) : 43 sur 113 ; DUBARRY * : 37 sur 77 ; PARIS * : 34 sur 121 ; VACHON et EVREUX (23) : 106 sur 178 soit 60 % .
VACHON, dans une statistique globale portant sur 231 cas de pancréatite chronique habituelle, recueillis à la clinique médicale C de l'Hôtel-Dieu, dont 124 lithiases pancréatiques, note 132 interventions à visée pancréatique, soit 57 %, réparties de la façon suivante :

- Exérèses : 90 cas, soit 68 %
 - . Duodéno-pancréatectomies céphaliques : 65 cas,
 - . Pancréatectomies gauches : 20 cas,
 - . Pancréatectomies subtotaux : 5 cas.
- Drainages : 20 cas soit environ 14 %
 - . Anastomoses wirsung-jéjunales : 8 cas,
 - . Kysto-anastomoses : 9 cas,
 - . Drainage transoddien selon la technique de Doubilet : 3 cas.
- Autres interventions :
 - . Splanchicectomies gauches : 12 cas, soit 9 %,
 - . Dérivations biliaires : 10 cas, soit 7,5 %.

On note la particulière fréquence des interventions d'exérèse et surtout la prédominance nette des duodéno-pancréatectomies céphaliques dans les pancréatites chroniques habituelles.

* Cités par EVREUX (23).

4)- Résultats :

L'appréciation du résultat clinique global des interventions pancréatiques doit tenir compte simultanément de l'évolution des autres troubles cliniques (diabète et syndrome intestinal).

Notre cotation serait la même que celle préconisée par EVREUX (23) :

* Bon résultat :

- disparition des douleurs
- reprise du poids
- pas de syndrome déficitaire clinique ou déficit peu important et facilement contrôlé.

* Résultat moyen :

- douleurs épisodiques
- poids stationnaire
- déficit interne ou externe facilement contrôlé.

* Résultats mauvais :

- persistance des douleurs
- amaigrissement
- troubles intestinaux sévères ou diabète mal contrôlé.

Ainsi les résultats globaux apparaissent dans le tableau ci-après :

	Type d'intervention	Nombre d'intervention	Décès post-op.	Décès à distance	Résult. bons	Résult. moyens	Résult. mauvais	Non estimés
Exérèse 21 cas soit 26 %	Non précisés	6	0	0	1	4	1	0
	Duodéno-pancréat. céphaliques	2	1	0	0	1	0	0
	Pancréatectomies gauches	11	2	0	3	3	3	0
	Pancréatectomies totales	2	0	0	1	1	0	0
Drainage 25 cas (33 %)	Pancréatico- jéjunostomies	17	0	0	13	1	2	1
	Kysto-anastomoses	8	0	0	5	2	1	0
Autres inter- ventions à visée pancréa- tique	Sphinctérotomies isolées	16	0	0	4	2	9	1
	Splanchnicec- tomies	4	0	0	1	2	1	0
	Intervention s/ V.S. et ses affluents	2	1	0	0	0	1	0
	Dérivations	4	0	1	2	0	1	0
	Non précisés	4	0	1	0	0	2	1
Total ----->		<u>76</u>	<u>4</u>	<u>2</u>	<u>30</u>	<u>16</u>	<u>21</u>	<u>3</u>
Divers	Laparotomies exploratrices	21	1	2				
	Cholécystectomies isolées	11						
Total ----->		108	5	4				

Résultats des principales interventions
à visée pancréatique dans les P.C.F.

A titre comparatif, voici les résultats globaux des principales interventions à visée pancréatique, pratiquées chez 106 malades atteints de pancréatite chronique habituelle, suivis dans le service du Professeur VACHON (Thèse EVREUX).

Type d'intervention	Nbre interv	Décès p.op.	Décès à dist	Résult bons	Résult moyens	Résult mauv.	Non estim.
Duodéno-pancréat céphaliques	45	2	17	20	2	2	2
Hémi pancréatect. gauches	9	0	1	4	1	3	0
Pancréatectomies subtotaies	4	0	2	2	0	0	0
Wirsungo-jéjunostomies	8	1	0	3	1	3	0
Kysto-anastomoses	6	0	1	3	1	1	0
Drainages externes	12	0	2	6	0	3	1
Doubilet (drain. trans oddien)	3	1	0	0	0	2	0
Splanchnicéc-tomies	12	0	4	2	2	4	0

5)- Analyse des résultats des interventions pratiquées dans les pancréatites chroniques familiales :

Il est difficile de comparer les résultats d'opérations aussi différentes pratiquées par des équipes chirurgicales très variées et réalisées dans des circonstances anatomocliniques variables, qui très souvent, constituent l'élément essentiel dans le choix du type de l'intervention.

Le recul des observations est difficile à préciser, il oscille suivant les auteurs de 4 mois à 6 ans (PESTEL : 78). Dans sa thèse portant sur 14 cas de pancréatite chronique familiale opérée, BON (5) précise que le recul de ses observations va de 1 mois à 15 ans.

La mortalité post-opératoire a été notée dans 5 cas sur 75, soit environ 6,5 % : dans 3 cas (3, 64) le décès post-opératoire est survenu dans la 3ème décade de la vie, l'autopsie a révélé une thrombose de la veine porte dans les 3 cas. Dans un cas (CRANE : 16), décès à 27 ans par septicémie secondaire à une laparotomie, le malade avait déjà subi une pancréatectomie caudale à 20 ans. Enfin, dans le 5ème cas, décès par embolie pulmonaire post opératoire (laparotomie) chez un adolescent de 18 ans (Thèse BON : 5) ; le malade avait subi 3 ans auparavant une pancréatectomie gauche associée à une splénectomie ; l'examen histologique du pancréas avait montré des lésions inflammatoires prédominantes.

Les interventions d'exérèse : mortalité post-opératoire dans 3 cas sur 21 exérèses (3, 5, 64) ; apparition d'un diabète post-opératoire dans 4 cas (1, 1 bis, 3, 16) et aggravation d'un diabète préexistant dans un cas (WITTEN : 103) ; la pancréatectomie totale a été pratiquée dans 2 cas (1 bis, 103) avec un bon résultat sur la douleur mais diabète résiduel difficile à équilibrer dans un cas (APPEL : 1 bis) ; dans le 2ème cas, le diabète a été aggravé par la pancréatectomie mais bien équilibré par l'insuline (WITTEN : 103). On trouve au total 5 bons résultats, 9 moyens, 4 mauvais et 3 décès. Bien que les pancréatectomies gauches prédominent (11 sur 21 exérèses dont 6 non précisées) dans

les interventions d'exérèse réalisées dans les pancréatites chroniques familiales, le résultat global diffère peu de celui des exérèses pratiquées dans les pancréatites chroniques habituelles où les duodéno-pancréatectomies céphaliques sont prédominantes.

Les interventions de drainage et surtout les pancréatico-jéjunostomies : leurs chances de succès apparaissent proportionnelles au degré de dilatation canalaire, leur résultat global est satisfaisant : 13 bons résultats, 1 moyen, 2 mauvais et 1 non estimé ; il est donc bien meilleur que celui obtenu dans le cas des pancréatites chroniques habituelles.

Les sphinctérostomies isolées ont d'autant plus de chance de réussir qu'il s'agit d'une hypertrophie du sphincter d'Oddi (ROBECHEK : 81) : 4 bons résultats, 2 moyens et 9 mauvais.

L'évolution générale des 66 malades ayant subi 76 interventions à visée pancréatique se résume de la façon suivante : 30 bons résultats (45 %), 14 moyens (21 %), 10 mauvais (15 %), 9 décès (14 %) et 3 non précisés (5 %). CORNET et Coll. (5), sur 14 malades ayant subi une dérivation pancréatique, associée dans 5 cas à une pancréatectomie caudale, avec un recul allant de 1 mois à 15 ans, constatent 11 bons résultats, 2 moyens et un décès.

On note enfin que les interventions chirurgicales sont plus fréquentes dans les pancréatites calculeuses ; en effet, le pourcentage des malades opérés s'élève à 40 % pour l'ensemble des pancréatites chroniques familiales et à 75 % pour les seules pancréatites chroniques familiales calculeuses.

III - Evolution comparée globale des malades opérés
et non opérés :
=====

La comparaison de l'évolution spontanée et de l'évolution post-opératoire des pancréatites chroniques familiales reste difficile à préciser pour les raisons suivantes :

- le recul des observations, variable suivant les auteurs, reste difficile à préciser ;
- le nombre élevé des auteurs ayant étudié la maladie rend l'interprétation assez délicate ;
- Enfin, la comparaison entre les malades opérés et non opérés fait intervenir la notion de gravité chez les premiers puisqu'ils ont été opérés devant le rapprochement des crises douloureuses ou l'existence d'une complication alors que les seconds ont, en règle générale, une forme plus bénigne.

Ces remarques mises à part, l'évolution serait presque la même dans les pancréatites chroniques familiales avec ou sans opération ; dans les 2 cas le pronostic est favorable et l'espérance de vie est normale (5, 15, 45, 51).

D'une façon générale, l'évolution des pancréatites chroniques familiale paraît ainsi plus favorable que celle des pancréatites chroniques habituelles ; en effet, dans les formes familiales, le recours à l'intervention est moins souvent nécessaire : 40 % contre 60 % dans les pancréatites chroniques habituelles et la mortalité globale est beaucoup moins élevée : 9 cas sur 161, soit 5,6 % contre 23 %.

Cette différence paraît pouvoir être expliquée surtout par le fait que l'éthylisme, habituel dans les pancréatites non familiales, manque le plus souvent dans les pancréatites chroniques familiales ; on ne saurait oublier le rôle essentiel que joue l'alcool dans la génèse et dans l'évolution de la maladie pancréatique.

CONCLUSIONS

A propos de 5 cas de pancréatite chronique au sein d'une même famille, nous avons pu rassembler, dans la littérature médicale française et étrangère, 31 familles dont l'inventaire correspond à 161 cas de pancréatite chronique certaine et 155 simplement suspects.

Les pancréatites chroniques familiales sont relativement rares, peut-être parce que souvent méconnues par suite de l'absence d'enquête systématique.

C'est une maladie à caractère héréditaire qui se transmet selon un mode autosomique dominant à pénétrance incomplète, ce qui explique ses manifestations précoces (82 % avant l'âge de 20 ans ; l'âge moyen de début de la maladie est de 14 ans environ), sa répartition à peu près égale dans les deux sexes (88 garçons pour 73 filles) et la distingue des pancréatites non familiales dont les manifestations sont plus tardives et prédominent nettement chez l'homme.

L'alcoolisme, si fréquent dans le cas des pancréatites non familiales, est rarement retrouvé et n'intervient ici que comme un facteur d'aggravation possible.

La fréquence respective de la lithiase pancréatique et des pancréatites non lithiasiques montre la prédominance de la première (60 %) ; l'apparition secondaire des calculs peut être observée après un délai d'environ 15 à 20 ans.

Les diabètes, patent ou latent, semblent relativement rares (36,5 %), surtout au stade de début de la maladie, ils n'apparaissent qu'après une évolution assez longue de 15 à 20 ans environ.

On observe au cours de l'évolution les mêmes complications que dans les pancréatites non familiales ; il faut cependant souligner la relative fréquence de certaines d'entre-elles qui semblent particulières tels que les épanchements pleuraux (10 %) ou péritonéaux (6 %) et la cancérisation secondaire (3,2 %) ; par contre, d'autres complications s'avèrent plus rares : pseudokystes (11 %), hémorragies digestives par H.T.P. segmentaire (6,5 %) et surtout l'ictère (8 %).

La tolérance clinique assez bonne et le pronostic relativement favorable doivent être soulignés cependant et s'expliquent par l'absence habituelle d'intoxication alcoolique.

Aucun de nos malades n'a été opéré, mais une intervention chirurgicale a été nécessaire dans un nombre non négligeable des observations publiées (40 %) ; les différents types d'intervention, ainsi que leurs résultats, sont rapportés.

En dehors de ces particularités, la P.C.F. diffère peu des P. chroniques habituelles ; on ne lui trouve aucune étiologie autre que génétique. Son étiopathogénie est donc très obscure et l'association avec une hyperlipémie, un hyperparathyroïdisme ne paraît représenter que des cas particuliers et

rare ; l'aminocidurie serait une conséquence des poussées évolutives de la maladie pancréatique plutôt qu'un défaut génétique associé et la mucoviscidose apparaît comme une affection différente sans rapport avec la P.C.F.

Le Directeur de l'U.E.R.
Sud-Ouest

Professeur J. NORMAND

Le Président
de la Thèse :

Professeur A. VACHON

Vu et permis d'imprimer,
Lyon, le 21 Février 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard
Président du Comité de Coordination des
Etudes Médicales

D. GERMAIN.

BIBLIOGRAPHIE

- 1 - ADHAM N.F., DYCE B., HAVERBACK B.J.
Elevated serum trypsin biding activity in patients with hereditary pancreatitis.
Amer. J. Dig. Dis., 1968, 13, 8-15.
- 1 bis - APPEL M.F.
Hereditary pancreatitis. Review and presentation of an additional kindred.
Arch. Surg., 1974, 108, 63-65.
- 2 - BATSON J.M., LAW D.H.
Chronic calcific pancreatitis in a child.
Gastro-enterology, 1962, vol. 43 n° 1, 95-98.
- 3 - BERGESTROM K., HELISTROEN K., KALLNER M., LUNDH G.
Familial pancreatitis associated with hyperglycinuria.
Scand. J. Gastroenterol., 1973, 8, 217-223.
- 4 - BIGAY J.C.
Traitement chirurgical des pseudokystes du Pancréas.
Thèse, Lyon 1969.
- 5 - BON Guy
Les pancréatites chroniques familiales (A propos de 14 cas opérés).
Thèse, Nantes 1971-1972.
- 6 - BOUR H.
La mucoviscidose de l'adulte.
Rev. du Prat., 1967, 3547-3552.
- 7 - BRET P.
Radiologie des pancréatites chroniques.
J. de Méd. Lyon, 1967, 782-789.
- 8 - BUTT J.H. and FLESHLER B
Familial pancreatitis (Abstr.) program of the annual meeting of the american gastroenterological association.
Dallas, Texas, April 24 and 25, 1964, 60-61.

- 9 - CAREY M.D. and FITZGERALD O.
Hyperparathyroidism associated with chronic pancreatitis
in a family.
Gut, 1968, 9, 700-703.
- 10 - CAROLI, MORTIAUX et PRIGENT
Pathogénie des pancréatites chroniques.
Acta gastroenterologica Belgica, 1960, 23, 5-6.
- 11 - CASTELMAN B.
Case records of the Massachusetts general hospital.
New Engl. J. Med., 1972, 286, 1353-1359.
- 12 - COLLETT T.W., KENNEDY R.Y.
Chronic relapsing pancreatitis associated with hyperlipemia
in an eight year old boy.
Proc. staff Meet Mayo Clin., 1948, 23, 158-162.
- 13 - COMFORT M.W., STEINBERG A.G.
Pedigree of a family with hereditary chronic relapsing
pancreatitis.
Gastroenterology, 1962, 21, 54-63.
- 14 - COPE O., CULVER P.J., MIXTER C.G., NARDI G.L.
Pancreatitis ; a diagnostic clue to hyperparathyroidism.
Ann. surg., 1957, 145, 857-863.
- 15 - CORNET E., HARDY M., DUPONT H., GORDEEF A.
Pancréatite chronique familiale primitive avec ectasies
canalaires.
Rev. Méd. Chir. Mal. Foie, 1963, 37, 1-22.
- 16 - CRANE J.M., AMOURY R.A. and HELLERSTEIN S.
Hereditary pancreatitis : Report of a kindred.
J. of Ped. Surg., 1973, vol. 8 n° 6 (December), 893-899.
- 17 - CROISILLE M.
La lithiase du pancréas.
Thèse médecine, Lyon 1964.



- 18 - DAVIDSON P., COSTANZA D., SWIECONEK J.A., HARRIS J.B.
Hereditary pancreatitis : a kindred without gross amino-aciduria.
Ann. inter. Med., 1968, 68, 88-96.
- 19 - DEPLANTE J.P.
L'hyperparathyroïdie primitive. A propos de 40 cas personnels.
Thèse, Lyon 1972, n° 251.
- 20 - DEGENNES J.L., BOUCHON J.P. et LAUDAT P.
Etude de 10 cas associant une hyperlipémie et des attaques de pancréatite. Contribution à l'étude des rapports séquentiels reliant ces deux manifestations.
Arch. Mal. App. diges., 1965, 54, 889-910.
- 21 - DESCLOS L., VAGNE M.
Intérêt du test à la sécrétine dans le diagnostic des maladies du pancréas.
Lyon Méd., 1970, 233, 727-733.
- 22 - DI SANT AGNESE P.A., TALAMO R.C.
Pathogenesis and physiopathology of cystic fibrosis of the pancreas.
New England J. Med., 1967, 277, 24, 1287-1294 ; 25, 1344-1352; 277, 26, 1399-1408.
- 23 - EVREUX Michel
Etude comparée de l'évolution spontanée et post opératoire des pancréatites chroniques.
Thèse Lyon 1973, n° 120.
- 24 - FRAISSE H. et BARTHELEMY C.
Les pancréatites chroniques calcifiantes.
Lyon Méd., 1976, 235, 929-938.
- 25 - GEOFFROY Y. et Coll.
Pancréatite et hyperparathyroïdie familiale.
Bord. Méd., 1975, n° 7, 788.
- 26 - GERBER B.C., ABERDEEN M.D.
Hereditary pancreatitis : the role of surgical intervention.
Arch. Surg., 1963, 87, 70-80.

- 27 - GILLY R., HERMIER M., ROBERT J.M., CHALLAMEL M.J. & GERY G.
Etude génétique de la mucoviscidose (à propos d'une enquête
génétique personnelle portant sur 273 familles).
Arch. Fr. Péd., 1971, 28, 48-63.
- 27 bis - GILLY R., HERMIER M., RAVEAU J.
Etudes cliniques et diagnostic de la mucoviscidose de
l'enfant.
Rev. prat., 1967, XVII, 25, 3501-3546.
- 28 - GILLY et Coll.
La mucoviscidose : physiopathologie, fréquence et génétique,
anatomopathologie, diagnostic, séméiologie et thérapeutique.
C.M.L., 1975, vol. 51, n° 11, 521-568.
- 28 bis - GILLY R.
La mucoviscidose : données pathogéniques actuelles.
Ann. Pédiat., 1973, 20, 1, 5-12.
- 29 - GROSS J.B., COMFORT M.W.
Hereditary pancreatitis. Proc. staff.
Meet Mayo Clin., 1957, 32, 354-360.
- 30 - GROSS J.B., COMFORT M.W. and ULRICH
Abnormalities of serum and urinary aminoacids in hereditary
and nonhereditary pancreatitis.
Trans. Ass. Amer. physicians, 1957, 70, 127-139.
- 31 - GROSS J.B., COMFORT M.W.
Hereditary pancreatitis ; report of two additionnal families.
Gastroenterology, 1957, 32, 829-854.
- 32 - GROSS J.B.
Some recent developments pertaining to pancreatitis.
Ann. Intern. Med., 1958, 49, 796.
- 33 - GROSS J.B., ULRICH J.A., JONES J.D., MAHER F.T.
Endogenous renal clearance of aminoacids in hereditary
pancreatitis.
J. Lab. Clin. Med., 1962, 60, 819.

- 34 - GROSS J.B., GAMBIL E., ULRICH J.A.
Hereditary pancreatitis description of a fifth kindred and
Summary of clinical features.
Am. J. Med., 1962, 33, 358-364.
- 35 - GROSS J.B., ULRICH J.A. and MAHER F.T.
Further observations on the hereditary form of pancreatitis.
Ciba Foundation symposium on the exocrine pancreas, p. 278,
London J. Churchill A. Ed. New York, Elsevier, 1962.
- 36 - GROSS J.B., JONES J.D., ULRICH J.A.
Urinary excretion of aminoacids in hereditary pancreatitis
and aminoaciduria.
Gastroenterology, 1964, 47, 41-48.
- 37 - GROSS D.F.
Recurrent pancreatitis and fat induced hyperlipoproteinemia.
1969, JAMA, 208, 1495.
- 38 - GROSS J.B., JONES J.D.
Hereditary pancreatitis present status.
Gastroenterology, 1970, 58, 956.
- 39 - GUILLEMIN G., VACHON A. et Coll.
Sténoses tardives de l'anastomose pancréatico jejunaie
après duodénopancréatectomie. A propos de deux observations.
Lyon chir., 1966, 62, n° 3, 423-429.
- 40 - GUILLEMIN G., VACHON A et Coll.
Résultats de la duodénopancréatectomie céphalique dans le
traitement de la lithiase du Pancréas. A propos de 45
observations.
Arch. Mal. App. dig., 1967, 56, 594.
- 41 - GUILLEMIN G., VACHON A. et Coll.
Hémopéritonées spontanées au cours des hypertensions por-
tales segmentaires par pancréatite chronique.
Arch. Mal. App. dig., 1968, 57, 2, 153-162.
- 42 - GUILLEMIN G. et SALEMBIER Y.
Duodénopancréatectomie céphalique contre drainage externe
et triple dérivation.
J. Chir. Paris, 1971, 101, n° 1, 99-103.

- 43 - GUILLEMIN G. et Coll.
Chronic relapsing pancreatitis. Surgical managment including sixty-three cases of pancreaticoduodenectomy.
Am. J. Surg., 1971, 122, 802-807.
- 44 - GUILLEMIN G., VACHON et Coll.
Traitement chirurgical de la pancréatite chronique, choix d'une technique.
Lyon Méd., 1975, 234, 13, 65-84.
- 45 - HARDY M., CORNET E. et Coll.
Pancréatites familiales. Données étio-pathogéniques pour les pancréatites chroniques.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1972, 61, 109-110.
- 46 - HARDY M., LENNE Y.
Etiopathogénie des pancréatites familiales.
Bord. Méd., 1975, n° 7, 785-786.
- 47 - HICKEN N.F. and Mc ALLISTER A.J.
Is the reflux of bile into the pancreatic ducts a normal or abnormal physiologic process ?
Amer. J. Surg., 1952, 83, 781.
- 48 - HOLT, AYLWARD and TIMBRES
Idiopathic familial lipaemia.
Bull. Johns Hopkins Hosp., 1939, 64, 279.
- 49 - HERMIER M., GILLY R. et Coll.
Etude de la fonction pancréatique exocrine dans la mucoviscidose.
Rev. Fr. Etudes Clin. et Biol., 1969, 16, 359-378.
- 50 - JACKSON
Hereditary hyperparathyroïdism with relapsing pancreatitis.
Ann. Intern. Med., 1958, 49, 829-836.
- 51 - KATTWINKEL J., LAPEY A., DI SANT AGNESE P.A. and EDWARDS W.
Hereditary pancreatitis : three new kindreds and a critical review of the literature.
Pediatrics, 1973, 55, 1, 55-69.

- 52 - KLATSKIN G. and GORDON M.
Relationshy between relapsing and essential hyperlipemia.
Amer. J. Med., 1952, 12, 3.
- 53 - KOCH E., LEHMAN W. and al.
Genetike Beziehung zwischen severe mucoviscidosis der kind-
heit und kronische form der erwachsen.
Deutsch Med. Wochenschr., 1961, 86, 1435-1438.
- 54 - KOCH E., BOHN H.
Vorkommen von pancreatopathie mit verkalkung in familien
mit mucoviscidosis.
11e Congr. Mondial Gastro-Enterol., Munich, 1962, 4, 147-152.
- 55 - LAPEY A., KATTWINKEL J., DI SANT'AGNESE P.A. and al.
Hereditary pancreatitis without aminoaciduria : two new
kindreds.
Ped. Res., 1971, 5, 389.
- 56 - LEGER et Coll.
Ectasie évolutive des canaux pancréatiques excréteurs dans
les pancréatites chroniques.
Presse Méd., 1961, 69, 1381.
- 57 - LEGER L. et Coll.
Pancréatites chroniques familiales : à propos de lésions
similaires observées chez 2 frères.
Presse Méd., 1962, 70, 1257-1260.
- 58 - LEGER L. et Coll.
Modalités évolutives de la lithiase du pancréas. Apparition
retardée par rapport aux symptômes cliniques. Disparition
spontanée possible.
Presse Méd., 1962, 4, 169-172.
- 58 bis - LEGER et Coll.
La pancréatite chronique, étape ultime de la pancréatite
aiguë, en faveur de l'unicité de la pancréatite.
Presse Méd., 1962, 70, 2095-2098.
- 59 - LEGER L. et Coll.
Pancréatite chronique familiale (Six cas, trois familles).
J. Chir. (Paris), 1975, 110, 519-532.

- 60 - LEVRAT M., CROISILLE M. et PASQUIER J.
La lithiase du pancréas.
Rev. Lyon Méd., 1965, 14, 415-425.
- 61 - LEVRAT M., DESCOS L., MOULINIER B. et PASQUIER J.
Evolution au long cours des pancréatites chroniques (à propos de 113 observations). Etude de l'évolution spontanée.
Arch. Mal. App. dig., 1970, 59, n° 1-2, 5-18.
- 62 - LEVRAT M. et Coll.
Evolution au long cours des pancréatites chroniques.
Etude de l'évolution de la pancréatite chronique chez les malades opérés.
Arch. Mal. App. Dig., 1970, 59, n° 6, 305-314.
- 63 - LOGAN A. et Al.
Familial pancreatitis.
Amer. J. Surg., 1968, 115, 112-117.
- 63 bis - LOGAN A. et al.
Familial pancreatitis.
Amer. J. Surg., 1966, 112, 142.
- 64 - Mc ELROY R. and CHRISTIANSEN E.
Hereditary pancreatitis in a kindship associated with portal vein thrombosis.
Amer. J. Med., 1972, 52, 228-241.
- 65 - MALLET-GUY P. et Coll.
Pancréatites chroniques et récidivantes. Diagnostic précoce et traitement chirurgical.
Masson et Cie Edit. Paris, 1962.
- 66 - MALLET-GUY P. et Coll.
Essai de classification des pancréatites chroniques.
Arch. Franç. Mal. App. Dig., 1966, 20, n° 5-6, 438-446.
- 67 - MALLET-GUY P.
Pancréatites chroniques primitives et calcifications périphériques secondaires.
Lyon Chir., 1972, 68, n° 4, 249-255 ; n° 5, 331-340 ; n° 6, 401-410.

- 68 - MANN T.P. and RUBIN J.
Familial pancreatic exocrine deficiency with pancreatic calcification.
Proc. Roy. Soc. Med., 1969, 62, 326.
- 69 - MORETTI G.E. et NUSSLE D.
Une nouvelle famille avec pancréatite chronique héréditaire.
Etude des fonctions pancréatiques exocrines et endocrines.
Schweiz. Med. Wochenschr., 1971, 101, 602-608.
- 70 - MOTT C. et Coll.
Pancreatite cronica hereditaria. Estudo de uma familia.
Arq. Gastroenterol., 1973, 10, 211-216.
- 71 - MOTT C. et Coll.
Hiperlipoproteinemia familial pancreatite aguda. Estudo de uma familia com tipo I de Fredrickson.
Arq. Gastroenterol., 1974, 17-22.
- 72 - MYRON F.Z. and TAUSSING L.M.
Ig^A synthesis by jejunal biopsies from patients with cystic fibrosis and hereditary pancreatitis.
Pediatrics 1973, 51, n° 1, 49-54.
- 73 - NASH F.W.
Familial calcification pancreatitis : an acute episode with massive pleural effusion.
Proc. Roy. Soc. Med., 1971, 64, 17-18.
- 74 - OPITZ
Hochgradige lipämie unklarer genese bei einem 12 jährigen Knaben.
Deutsch Med. Wochenschr., 1935, 1, 88.
- 75 - PARIS J. et Coll.
Etude des pancréatopathies observées dans 3 générations d'une même famille.
Lille Méd., 1969, 14, 588-594.
- 76 - PARIS J. et PARIS J.C.
Les pancréatites chroniques héréditaires.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1975, 64, 293-297.

- 77 - PARIS J. et Coll.
Les perturbations fonctionnelles respiratoires au cours des
pancréatites chroniques.
C. M., 1976, Novembre, 6469.
- 77 bis - PERRAULT J., GROSS J.B. and KING J.E.
Endoscopic retrograde cholangiopancreatography in familial
pancreatitis.
Gastroenterology, 1976, 71, n° 1, 138-141.
- 78 - PESTEL M. et Coll.
Pancréatite chronique calcifiante familiale.
Ann. Méd. Interne (Paris), 1972, 123, 481-486.
- 79 - POULSEN E.
Familial lipemia. New form with acute pancreatitis.
Acta Med. Scand., 1950, 138, 413-420.
- 80 - RICCARDI V.M. and al.
Hereditary pancreatitis. Nonspecificity of aminoaciduria
and diagnosis of occult disease.
Arch. Intern. Med., 1975, 135, 822-825.
- 81 - ROBECHEK R.
Hereditary chronic relapsing pancreatitis.
Amer. J. Surg., 1967, 113, 819-824.
- 82 - ROBERT J.M.
Eléments de génétique médicale.
Simep Edition, 1968.
- 83 - SAMBIN P.
Les manifestations cardiovasculaires rencontrées au cours
des pancréatites chroniques. A propos de 37 observations
personnelles.
Thèse Lyon, 1970, n° 203.
- 84 - SARLES H. et Coll.
Les facteurs héréditaires au cours des pancréatites chro-
niques.
Rev. Med. Chir. Mal. Foie, 1963, 38, 23-26.

- 85 - SARLES H. et Coll.
Etiologie et anatomopathologie des pancréatites chroniques.
Rapport au symposium de Marseille sur les pancréatites
chroniques. Avril 1963.
- 86 - SARLES H.
Evolution des pancréatites chroniques.
Rev. Prat., 1966, 16, 3369-3377.
- 87 - SARLES H. et Coll.
Pancréatite chronique calcifiante, alcool et pancréas.
Nouv. Presse Méd., 1974, 3, 817-820.
- 88 - SATO T. and SAITOH Y.
Familial chronic pancreatitis associated with pancreatic
lithiasis.
Amer. J. Surg., 1974, 127, 511-517.
- 89 - SCURO L.A. and al.
Hereditary pancreatitis : Report of the first kindred in
Italy.
Acta Hepato-Gastro., 1973, 20, 70-76.
- 90 - SIBERT J.R.
Hereditary pancreatitis in a Newcastle family.
Arch. of Disease in childhood, 1973, 48, 618.
- 91 - SIBERT J.R.
Pancreatitis in children. A study in the north of England.
Arch. of Disease in childhood, 1975, 50, 443-448.
- 92 - SIBERT J.R.
A British family with hereditary pancreatitis.
Gut., 1975, 16, 81-88.
- 93 - SINGER M. and COHEN F.B.
Hereditary chronic relapsing pancreatitis.
J. Newark Beth. Israël Hosp., 1966, 21, 412-414.

- 94 - VACHON A. et Coll.
Les troubles de la glycorégulation au cours des pancréatites chroniques et des lithiases du pancréas.
Diabète, 1960, 4, 161-165.
- 95 - VACHON A., GUILLEMIN G. et Coll.
Les pleurésies à enzymes pancréatiques.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1962, 51, 1413.
- 96 - VACHON A. et Coll.
Les pleurésies d'origine pancréatique.
Rev. Lyon Méd., 1963, 12, 869.
- 97 - VACHON A., GUILLEMIN G. et Coll.
Sténoses duodénales au cours de la lithiase pancréatique.
Arch. Fr. Mal. App. Dig., 1965, 54, 542.
- 98 - VACHON A. et Coll.
Exploration fonctionnelle du pancréas endocrine par l'épreuve d'insulinémie et d'hyperglycémie provoquée dans la lithiase pancréatique.
Lyon Méd., 1972, 227, 813-817.
- 99 - VACHON A., GUILLEMIN G. et Coll.
L'évolution des troubles de la glycorégulation après intervention chirurgicale pour lithiase pancréatique et pancréatite chronique non calculeuse.
Rev. Lyon Méd., 1963, n° 15, 881-892.
- 100 - VACHON A. et Coll.
Lithiase pancréatique et cancer du pancréas.
Lyon Méd., 1967, n° 53, 1743-1763.
- 100 bis - VACHON A. et Coll.
Aspects cliniques des hypertensions portales segmentaires dans la lithiase pancréatique.
Rev. Lyon Méd., 1970, 19, n° 10, 415-419.
- 101 - VIARD H., LATARJET M., GALY P. et Coll.
Les épanchements pleuraux au cours des pancréatites chroniques.
Ann. Chir., 1971, 25, N° 23-24, 1193-1202.

102 - WALDRAM R.

Chronic pancreatitis : sclerosing cholangitis and sicca
complex in two siblings.

Lancet, 1975, 7906, 550-552.

103 - WITTEN D.M. and al.

Hereditary pancreatitis.

Amer. J. Dis. Child., 1968, 116, 426-428.

